

STANDARDISIERTE VERHALTENSUNTERSUCHUNGEN
AN ADULTEN RATTEN
NACH PRÄNATALER BESTRAHLUNG
MIT NIEDRIGEN DOSEN

Marion Oberwallner

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0064

Aus dem Institut für Strahlenbiologie der Gesellschaft für
Strahlenschutz - und Umweltforschung (GSF) m. b. H.
München - Neuherberg
Prof. Dr. Dr. U. Hagen

Standardisierte Verhaltensuntersuchungen an adulten Ratten nach pränataler
Bestrahlung mit niedrigen Dosen.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
Marlon Oberwallner
aus
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. E. Stieve

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.1985

	INHALTSVERZEICHNIS	Seite
1.	EINLEITUNG	6
2.	MATERIAL UND METHODE	11
2.1.	Versuchstiere	11
2.1.1	Haltungsbedingungen	11
2.1.2.	Paarung	12
2.2	Bestrahlung	13
2.3.	Aufzucht der Tiere bis zu den Verhaltenstests	14
2.3.1.	Vorversuch	14
2.4	Vorraussetzungen für die Verhaltenstests	17
2.4.1.	Zusammensstellung der Versuchsgruppen	17
2.4.2.	Motivation	17
2.4.3.	Versuchsanlagen	18
2.4.4.	Versuchsbeschreibung	20
2.5.	Testprogramme	20
2.5.1.	Vorbereitendes Training (PT)	20
2.5.2.	Fixed Ratio - Test (FR)	21
2.5.3.	Acquisition	22
2.5.4..	Extinktion	23
2.5.5.	Differential Reinforcement of High rate (DRH)	23
2.5.6.	Differential Reinforcement of Low rate (DRL)	24
2.5.7.	Hell - Dunkel Diskriminierung	25
2.6.	Auswertung	25
2.7.	Tabelle über den zeitlichen Versuchsablauf	26
2.8.	Histologische Untersuchungen	28
3.	ERGEBNISSE (Beschreibung und Besprechung)	29

3.1.	Entwicklung der Feten und neugeborenen Tiere bis zum Testalter	29
3.1.1.	Lebensfähigkeit der Tiere	29
3.1.2.	Auswahl der Strahlendosen	30
3.1.3.	Entwicklung der Tiere nach Behandlung mit den gewählten Strahlendosen	31
3.1.4.	Ergebnisse des Vorversuch	32
3.1.5.	Gewichtsentwicklung bis zum Hauptversuch	33
3.2.	Fixed Ratio (FR) - Test (Tag)	34
3.2.1.	Berechnung der FR - Lernleistung	34
3.2.2.	FR- Verhaltensleistung, Gruppenergebnisse	34
3.2.3.	FR - Verhaltensleistung, Individuelle Ergebnisse	35
3.3.	Differential Reinforcement of High rate (DRH) - Test	37
3.3.1.	Berechnung der DRH - Lernleistung	37
3.3.2.	DRH - Verhaltensleistung, Gruppenergebnisse	37
3.3.3.	DRH - Verhaltensleistung, Individuelle Ergebnisse	38
3.4.	Differential Reinforcement of Low rate (DRL) - Test	40
3.4.1.	Berechnung der DRL - Lernleistung	40
3.4.2.	DRL - Verhaltensleistung, Gruppenergebnisse	40
3.4.3.	DRL - Verhaltensleistung, Individuelle Ergebnisse	41
3.5.	Gewichtsverlauf während der Verhaltensuntersuchungen	42
3.5.1.	Abweichungen im Gewicht der bestrahlten Tiere von den Kontrolltieren	43
3.6.	Aktivitätsverlauf	44
3.7.	Hell - Dunkel Diskriminierung	46
3.8.	Interresponse Intervals (IRIs)	48
3.8.1.	Histogrammdarstellung	48
3.8.2.	Tabellarische Darstellung	50
3.9.	Tageszeitabhängigkeit der Verhaltensleistung	52
3.9.1.	FR - Test (Nacht)	52

3.9.2.	Hell - Dunkel Diskriminierung	54
3.10.	Histologische Untersuchungen	55
4.	DISKUSSION	56
5.	ZUSAMMENFASSUNG	72
6.	LITERATURVERZEICHNIS	74

1. EINLEITUNG

Teratologie ist die Wissenschaft von den Ursachen, Mechanismen und Manifestationen von Entwicklungsabweichungen, die durch äußere Einflüsse induziert wurden. Diese Abweichungen sind struktureller oder funktioneller Art. Sie können die Keimzelle, den Embryo, den Feten oder das bereits geborene aber noch unreife Individuum betreffen (Wilson, 86). Als endgültige Reaktion auf eine pränatale Schädigung stehen dem Organismus folgende Manifestationsformen zur Verfügung: Intrauteriner Fruchttod, verschiedene Arten von Mißbildungen, Wachstumsretardierung und funktionelle Veränderungen wie zum Beispiel hormonale Störungen oder Verhaltensabweichungen. Mißbildungen können entweder als Veränderungen großer morphologischer Strukturen, oder in Form eines veränderten architektonischen Aufbaus innerhalb oder zwischen Zellpopulationen auftreten (Klimesdorf, (44); Hicks, (36); Hutchings, (38)).

Die Gestalt und das Ausmaß der Entwicklungsabweichungen ist nach einer Zusammenstellung von Vorhees (74) von verschiedenen Faktoren abhängig.

- a - Art der beeinflussenden Behandlung während der Entwicklung
- b - Dosis des teratogenen Stoffes
- c - Entwicklungsstadium
- d - genetisches Milieu des betroffenen Organismus
- e - äußeres Milieu, zum Beispiel in Form der mütterlichen Einflüsse vor der Geburt und während der Aufzucht, oder in Form der Lebensbedingungen nach der Geburt.

Da ionisierende Strahlen direkt auf das betroffene Gewebe einwirken und für teratogene Wirkungen ein Schwellenwert angenommen wird, ist im Bereich kleiner Dosen die Bestrahlung des mütterlichen Organismus für die Induktion einer Abweichung von geringer Bedeutung (Brent, (7)). Ebenso konnten im Bereich kleiner Dosen keine strahleninduzierten Verhaltensabweichungen der Mütter ihren Nachkommen gegenüber beobachtet werden.

In zahlreichen Arbeiten von Hicks wurde die strahleninduzierte Teratogenese als ein Hilfsmittel verwendet, die Entstehungsmechanismen von Mißbildungen und ihre zeitliche Zuordnung zu bestimmten Entwicklungsphasen zu erforschen. Um

ein weites Spektrum an Abweichungen zu erhalten, wurden vorwiegend höhere Dosen zwischen 150 - und 200 rad verwendet. Die Feten wurden oft kurz nach der Bestrahlung oder im Abstand von einigen Tagen untersucht (Hicks, (31); (32); (36)).

Bei den Säugetieren kann die pränatale Entwicklung in drei Abschnitte unterteilt werden: die Präimplantationsperiode (PIP), die Hauptorganbildungsperiode (HOBP) und die Fetalperiode (FP).

Das Reaktionsverhalten während der PIP ist durch eine hohe Strahlenempfindlichkeit, verbunden mit einem guten Regenerationsvermögen gekennzeichnet. Sie verlaufen meistens nach dem "alles oder nichts" Gesetz. Die Kelve, die eine Schädigung überleben, zeigen somit keine Mißbildungen sondern eher insgesamt eine Verminderung des Wachstums.

Während die Überlebensfähigkeit mit zunehmendem Gestationsalter steigt, wächst die Empfindlichkeit bezüglich teratogener Einflüsse. Ein Großteil der beobachteten morphologischen Entwicklungsstörungen kann in der HOBP induziert werden. Zeitabschnitte, in denen für einzelne Organe typische Mißbildungen entstehen, wurden von Russel (65) als "kritische Perioden" beschrieben. Da sich diese Phasen später aber nicht als so exakt begrenzt nachweisen ließen, wurden sie von Jakobsen (39) "Phasen der größten Empfindlichkeit" genannt.

Die deutlichsten Zeichen einer Beeinflussung während der FP, in der die meisten Organe bereits ausdifferenziert sind, beruhen auf einer Beeinträchtigung des Wachstums und dem Auftreten funktioneller Veränderungen.

Das Wissen über die Auswirkungen pränatale Strahleneinflüsse beim Menschen stammt hauptsächlich aus Forschungen über die postnatal Entwicklung der Atombombenüberlebenden, die von Otake and Skull (zitiert in Mole, (54)) neu überarbeitet und zusammengefaßt wurden, und aus Berichten über die Auswirkungen therapeutischer Bestrahlung schwangerer Frauen auf deren Nachkommen. Die häufigsten Manifestationsformen der hierdurch bedingten Entwicklungsabweichungen die beim Menschen beobachtet wurden, waren Wachstumsretardierung, Augenmißbildungen, Mikrozephalie und geistige Zurückgebliebenheit. Die maximale Empfindlichkeit für Strahleneinflüsse liegt nach Mole (54) beim Menschen nicht in den frühesten Entwicklungsstadien, sondern

hauptsächlich in der Zeit der Proliferation der Neuroblasten, zwischen der 10. und der 17. Schwangerschaftswoche. Bei den Atombombenüberlebenden konnten bereits nach Dosen von 50 - bis 80 rad deutliche Verhaltensstörungen beobachtet werden (Stieve, (67); Mole, (54)).

Bezüglich strahleninduzierter Entwicklungsanomalien kommt also dem zentralen Nervensystem eine besondere Bedeutung zu. Verglichen mit den anderen Organen, die im allgemeinen dann am empfindlichsten auf teratogene Einflüsse reagieren, wenn sie sich in der Phase der aktivsten Proliferation und Differenzierung befinden, bildet das Gehirn eine Ausnahme. Strahlensensible Neuroblasten können bis zum Ende der Schwangerschaft und bis zu den ersten postnatalen Tagen angetroffen werden. In Abhängigkeit von der Dosis werden Veränderungen zu späteren Zeitpunkten der Entwicklung oft nur als funktionelle Abweichungen deutlich. Solch eine "Fehlentwicklung" (Mole, (54)) kann ohne eine sichtbare Mißbildung auftreten und ist, wenn sie durch eine Strahlenexposition verursacht wurde, zuallererst das Ergebnis einer zufällig über das betroffene Organ verstreuten Zellzerstörung.

Hicks (35) zeigte anhand von Bestrahlungen am 16., 17. oder 22. Gestationstag, daß Neuroblasten bereits mit Dosen von 10 - bis 40 rad zerstört werden können. Bei einer genauen Untersuchung der erwachsenen Tiere konnten nur noch eine leichte Verminderung der Anzahl der Neuronen in der äußersten Rindenschicht und einige verkürzte Dendriten registriert werden. Kreybig (48) stellte die Vermutung auf, daß der geringste Verlust der ursprünglichen Substanz, selbst wenn er durch Reparaturvorgänge ausgeglichen wird, einen Einfluß auf die Funktion des betreffenden Systems haben könnte. Möglicherweise entstehen entsprechende Funktionsmißbildungen auch durch Veränderungen im Bereich biochemischer Teilfunktionen, die offensichtlich nicht mit einem Zelltod einhergehen.

Es wurde nun versucht mit Hilfe von Verhaltensuntersuchungen diese Art der Entwicklungsabweichungen genauer abzugrenzen.

Der Begriff der "Verhaltensteratologie", der in der Toxikologie eine große Bedeutung erlangt hat, wurde 1961 von Werboff eingeführt, als er sich mit den Auswirkungen pränatal verabreichter psychotroper Stoffe befaßt hatte (Hutchings,

(38)). Beispiele von Katastrophen, die speziell für die Verhaltensteratologie relevant waren, werden von Vorhees (74) zusammengefaßt. Dazu gehören unter anderem die Quecksilbervergiftungen der "Minimata" Krankheit in Japan, das fetale Alkoholsyndrom und verschiedene Arten fetaler Antikonvulsivsyndrome. In England und Japan werden bereits von den Drogensicherheitskomitees Verhaltensuntersuchungen für die Zulassung neuer Stoffe gefordert (Tesh, (69)). Es ist inzwischen deutlich geworden, daß Verhaltensabweichungen zu den ersten Indikatoren zählen, die verdeckte toxische Wirkungen anzeigen (Weiss, (78)). Besonders in niedrigen Dosisbereichen sind Verhaltensuntersuchungen eine geeignete Methode, subtile Defekte aufzudecken.

Nach Vorhees (74) beinhaltet die Verhaltensteratogenese ein verzögertes Reifen des Verhaltens, eine Verminderung der Lernrate, eine Veränderung der Aktivität, Schwierigkeiten bei der Anpassung an bestimmte Situationen und Schwierigkeiten bei der Problemlösung. Für eine gültige Aussage sollen die spezifischen Reaktionsweisen während der Verhaltensuntersuchungen exakt registriert und nach standardisierten Kriterien beurteilt werden können. Sanger (66) ist der Ansicht, daß dafür das Testen des operanten Verhaltens von großer Bedeutung ist. Mit dieser Methode kann das Verhalten der Versuchstiere in weitem Umfang kontrolliert werden, außerdem ist es mit gezielten Veränderungen der Versuchsparameter möglich, eine große Empfindlichkeit zu erreichen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, mit Hilfe des operanten Verhaltens das Lernvermögen pränatal bestrahlter Tiere quantitativ zu erfassen. Die Exposition mit ionisierenden Strahlen erfolgte am 13. Gestationstag.

Bei diesen Versuchen wurde die Lernleistung in einer Skinner - Box gemessen, in der die Versuchstiere nach Abschluß eines vorbereitenden Trainings in festgelegten Folgen und Zeitintervallen eine bestimmte Anzahl von Hebeldrücken liefern mußten, um eine Futterpilze als Belohnung zu erhalten. Die Anforderungsmuster der verschiedenen Testprogramme beruhen auf den Grundlagen von Ferster and Skinner (14). Während der einzelnen Testsitzungen waren die Tiere optisch und akustisch voneinander getrennt und zugleich von der Umwelt abgeschirmt. Dadurch sollte der persönliche Einfluß des Versuchstellers während der Versuchsitzungen vermieden werden. Die Ergebnisse wurden mit

geeigneten Programmen von einem Mikrocomputer registriert und ausgewertet.

Die Strahlendosen, mit denen die schwangeren Tiere behandelt wurden, reichten von 15 -, 30 - und 60 - bis 90 rad. Kontrolltiere wurden mit 0 rad schädelbestrahlt. Die verwendeten Strahlendosen wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- die Höchstdosis sollte gerade keine sichtbaren Mißbildungen mehr hervorrufen, noch auf irgendeine Weise die Lebensfähigkeit der Tiere beeinträchtigen.

- die niedrigste Dosis sollte noch insoweit wirksam sein, daß eventuell leichte Verhaltensabweichungen im Vergleich zu den schädelbestrahlten Kontrolltieren sichtbar werden.

Dafür, daß der Bestrahlungszeitpunkt auf den 13. Gestationstag fiel, standen unterschiedliche Überlegungen zur Verfügung.

Nach Mullenix (56) ist eine Bestrahlung während später Phasen der Embryonalzeit, beziehungsweise während der frühen Fetalperiode dazu geeignet, lebensfähige Nachkommen zu erhalten, mit Schäden, die sich auf das zentrale Nervensystem zurückführen lassen. Bei der Ratte entspricht das ungefähr dem Zeitraum zwischen dem 13. und dem 21. Gestationstag.

Während eine genaue Korrelation zwischen Gehirnstruktur und Funktionsveränderung nicht möglich ist, gehen einige Autoren davon aus, daß eine fehlerhafte Hirnrinde einen Einfluß auf das Lernvermögen und der dazugehörigen kognitiven Funktionen ausüben kann (Klomedorf, (44); Hicks, (36)). Die Entwicklung der Hirnrinde beginnt mit dem 13. oder 14. Gestationstag. Ab dieser Zeit treten im Bereich der Ventrikel gehäuft strahlensensible Neuroblasten auf, die für die Bildung der einzelnen Schichten des Kortex verantwortlich sind. Weiterhin verfügt das zentrale Nervensystem in dieser Entwicklungsperiode noch über ein relativ ausgeprägtes Regulationsvermögen.

Inwieweit pränatal gesetzte Schäden jedoch ausgeglichen werden, oder die Funktion von unbeeinträchtigten Gehirnstrukturen übernommen werden kann ist jedoch nicht bekannt.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Versuchstiere

2.1.1. Haltungsbedingungen

Alle im folgenden besprochenen Versuche wurden an SPF-gehaltenen Wistar - Ratten durchgeführt (Inzucht Neuherberg seit 52 Generationen).

Zu Beginn waren die Versuchstiere in schallgedämpften Laborräumen untergebracht, anschließend im Quarantäneraum, der nur durch einen Gang von den Versuchsräumen getrennt war. Durch die nahe Verbindung dieser beiden Räume konnte der häufige Transport der Tiere annähernd störungsfrei durchgeführt werden.

Die Klimabedingungen der Tierställe und der Versuchsräume entsprachen den allgemein üblichen Normwerten (Baker, (4); Gulden, (22); NCTR / FDA (59)). Die einzelnen Räume waren schallgedämpft, vollklimatisiert (23 Celsius mit relativer Luftfeuchtigkeit von 55-60%) und in einem gleichbleibendem Tag - Nacht Rhythmus beleuchtet, jeweils 12 Stunden hell (weiße Leuchtstoffröhren) und 12 Stunden dunkel. Mit Hilfe einer Zeltuhr (Theben MEM 88 a) wurde um 19 Uhr auf Nacht und um 7 Uhr auf Tag geschaltet.

Die Tiere waren einzeln oder zu zweit in Makrolon-Käfigen (40cm x 25cm x 15cm) untergebracht, die nach oben mit einem Metallgitter abgeschlossen waren. Futter (Altromin Standarddiät) und Wasser standen ad libitum zur Verfügung, das Wasser wurde zweimal in der Woche gewechselt. Für die weitere Haltung, Aufzucht und Handhabung der Tiere wurden die NCTR/FDA Studie und ergänzende Literaturstellen als Orientierungshilfe verwendet (Baker, (4); Hagemann, (23); Gulden, (22); Jung, (41); Chahoud, (12)).

2.1.2. Paarung

Da für die Versuche dieser Arbeit der Beginn der Gestationszeit annähernd genau bekannt sein sollte, wurde den Tieren nur ein begrenzter Zeitraum für die Paarung zur Verfügung gestellt.

Der Ovulationstermin fällt bei Ratten am häufigsten mitten in die Nachtperiode und wiederholt sich im Rhythmus des Brunstzyklus alle 4-5 Tage (Chahoud, (12)). Für die Paarung wurden von 18 Uhr bis 8 Uhr jeweils ein Männchen zu einem Weibchen in einen Käfig gesetzt.

Als mögliche Hinweise für eine stattgefundene Begattung gilt ein Vaginalpfropf, der am nächsten Tag auf dem Boden gefunden werden kann oder ein mit Samenfäden durchsetzter Vaginalabstrich. Beide Methoden besitzen eine Aussagekraft von 80-90%, welche sich jedoch durch ihre Kombination nicht weiter erhöhen lässt (Szabo, (69)).

In dieser Versuchsanordnung wurde der Vaginalabstrich als Nachweismethode bevorzugt. Dieser Vorgang sollte möglichst schonend mit einem feuchten Wattestäbchen (Q-Tips) durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit, eine Scheinschwangerschaft zu provozieren möglichst gering zu halten. Als Kriterium für eine Schwangerschaft galt ein positiver Abstrich bei dem unter dem Lichtmikroskop das Vorhandensein von Samenfäden nachgewiesen werden konnte.

Pro Nacht wurden insgesamt 40 Weibchen (nullipares) im Alter von 3-3 1/2 Monaten (mit einem durchschnittlichen Gewicht von 222 Gramm) mit 40 Männchen im Alter von 3 1/2-4 Monaten zusammengesetzt. Am nächsten Morgen wurden die weiblichen Tiere mit einem positiven Abstrich einzeln auf ihre Käfige verteilt und nach zufälliger Wahl in fortlaufender Reihe nummeriert. Die restlichen Tiere wurden wieder zu einer Gruppe von 40 ergänzt und in der folgenden Nacht zusammengesetzt. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt, bis die Menge der schwangeren Weibchen den Versuchsvoraussetzungen entsprach.

Der Tag nach einer erfolgreichen Paarung galt definitionsgemäß als Tag 0 der Gestation.

Von da an wurde einmal pro Woche das Gewicht der schwangeren Tiere mit einer speziell dafür geeigneten Wage (Sartorius Mod. 3716 MP) registriert. Um Bewegungen der Tiere während dieses Vorgangs auszugleichen, wurde automatisch aus mehreren Wägungen der Mittelwert gebildet.

2.2. Bestrahlung

Bei der Zuordnung in die einzelnen Bestrahlungsgruppen handelte es sich um eine halb zufällige und halb systematische Verteilung. Da der 0. Tag der Gestation nicht bei allen Weibchen auf den selben Tag fiel, sollten die Tiere anhand dieses Kriteriums gleichmäßig über alle Gruppen verteilt sein. Das Verhältnis der Tiere mit unterschiedlichem Gestationsbeginn innerhalb einer Gruppe entsprach annähernd dem der restlichen Gruppen.

Die Tiere wurden jeweils am 13. Tag der Schwangerschaft mit 137 - Cäsium Gammastrahlung behandelt.

Dafür stand eine Kammerbestrahlungsanlage HWM - D - 2000 CS - 137 (Firma Weillisch Müller) zur Verfügung, deren Frei-Luft Dosisleistung zu jenem Zeitpunkt 105,6 rad/min betrug. Das entspricht in etwa der bei Röntgenuntersuchungen gewöhnlich angewandten Leistung pro Zeiteinheit (Jakobsen, (39)). Um Angaben darüber machen zu können, welcher Strahledosis der Uterus der Tiere in etwa ausgesetzt war, wurde anhand eines Dosimeters innerhalb einer TAR-Ratte eine Dosisleistung von 100 rad/min ermittelt.

Die einzelnen Gruppen wurden mit folgenden einmalig applizierten Dosen behandelt:

0 rad, 15 rad, 30 rad, 60 rad, 90 rad

Agrund der vorgegebenen Dosisleistung der Anlage konnten die einzelnen Dosen nur mit Hilfe der Bestrahlungszeit, die mit einer Stoppuhr gemessen wurde, verändert werden. Darin liegt eine Fehlermöglichkeit, die vor allem bei den niedrigen Dosen berücksichtigt werden muß. Die einzelnen Bestrahlungszeiten variierten je nach Gruppe in einem Bereich von 9 - 75 Sekunden.

Die Kontrolltiere wurden schelmbestrahlt (0 rad). Dabei waren sie für eine mittlere

Dauer von 38 sec. den selben Bedingungen ausgesetzt wie die restlichen Gruppen, ohne daß jedoch die Strahlenquelle eingeschaltet war.

Für die Behandlung waren die Tiere einzeln in Plastikboxen (20cm x 9cm x 6cm) untergebracht die wenig Bewegungsspielraum ließen und deshalb eine zusätzliche Belastung darstellten.

Die Bestrahlungskammer befindet sich in der Mitte zwischen zwei Strahlenquellen und weist eine max. Dosisabweichung von 5% auf. In ihr konnten gleichzeitig zwei Tiere behandelt werden.

2.2. Aufzucht der Tiere bis zu den Verhaltenstests

Nach einer durchschnittlichen Schwangerschaftsdauer von 23 Tagen wurde jeweils um 10 Uhr Vormittags bei den bereits vollendeten Würfen das Gesamtgewicht der Jungen und das Verhältnis der Lebend - zu Totgeburten registriert. Am zweiten Tag nach der Geburt wurden die einzelnen Würfe anhand der Richtlinien der NCTR/FDA Studie (59) auf eine einheitliche Größe von acht Tieren/Wurf reduziert. Dabei mußte eine Zuordnung von Männchen zu Weibchen im Verhältnis 4 : 4 oder 3 : 5 (bzw. 5 : 3) möglich sein. Bei größeren Würfen erfolgte die Auswahl nach Zufallsparametern, wobei ein guter Gesundheitszustand der Neugeborenen vorausgesetzt wurde. Bestand eine Nachkommenschaft aus weniger als acht Tieren, wurde sie für den weiteren Versuchsablauf nicht mehr verwendet.

Der Verlauf der weiteren Entwicklung der jungen Ratten wurde bis zum Zeitpunkt des Absetzens, nach dreieinhalb Wochen, nach den Richtlinien des Vorversuchs beurteilt und dokumentiert.

2.3.1. Vorversuch

Da die Beobachtung der physischen Entwicklung bereits erste Anzeichen für eine ungünstige Auswirkung der pränatalen Bestrahlung liefern könnte, ist es von Vorteil, das behandelte Tier nach der Geburt so früh wie möglich zu beobachten (Grauwiler, (21)). Aus der Gesamtheit der Untersuchungen, die in der Literatur dafür vorgeschlagen werden (Adler, (1); Grauwiler, (21); Tesh, (70); Jensh, (40)), wurden aus zelltechnischen Gründen nur einige Tests für diesen Versuch

ausgewählt.

Dazu gehörten eine regelmäßige Gewichtskontrolle, Angaben über die Anzahl der gestorbenen Tiere mit Alter und Geschlecht und eine Reihe von Testen, die sich entweder auf Merkmale der körperlichen Entwicklung oder auf einfache neurologische Reaktionsweisen beziehen. Für eine gültige Aussage der Beobachtungen wird der Tag herangezogen, an dem alle acht Tiere einen Wurfes die jeweiligen Kriterien eines Tests erfüllen.

Zusammenstellung der einzelnen Untersuchungen:

"Pinna detachment"

Beide Ohren müssen entfaltet sein. Beginn der Beobachtung ab dem 1. Tag nach der Geburt.

Beginn der Körperbehaarung

Der ganze Körper muß mit einem weißen Flaum bedeckt sein. Beginn der Beobachtung ab dem 4. Tag nach der Geburt.

Auftreten der Milchleiste

Bei den weiblichen Tieren soll die Milchleiste am Bauch in ihrer ganzen Länge sichtbar sein. Beginn der Beobachtung ab dem 10. Tag nach der Geburt.

Öffnen der Augen

Beide Augen müssen vollständig offen sein. Beginn der Beobachtung ab dem 14. Tag nach der Geburt.

"surface righting"

Jedes Tier wird auf einer weichen Unterlage auf den Rücken gelegt, kurz festgehalten und soll sich, wenn es losgelassen wird, vollständig umdrehen. Wenn das Tier losgelassen wird, muß es innerhalb von zwei Sekunden wieder auf dem Bauch liegen. Beginn der Versuche ab dem 3. Tag nach der Geburt.

Negative Geotaxis

Jedes Tier wird mit dem Kopf nach unten auf eine schiefe Ebene gesetzt. Der Neigungswinkel beträgt 45 Grad. Wenn es losgelassen wird, soll es sich spontan um 180 Grad herumdrehen, ohne dabei deutlich abzurutschen. Die dafür benötigte Zeit sollte 5 Sekunden nicht überschreiten. Beginn der Versuche ab dem 6. Tag nach der

Geburt.

"cliff avoidance"

Jedes Tier wird an den Rand eines Tisches gesetzt. Dabei sollen die Vorderfüße und das Gesicht über die Kante hinausragen. Als Vermeldungsreaktion gilt, wenn sich das Tier ohne zu Zögern vom Rand weg in die Mitte des Tisches bewegt. Um die gefährliche Tiefe erkennen zu können, müssen die Augen bereits geöffnet sein. Beginn der Versuche ab dem 14. Tag nach der Geburt.

2.4. Voraussetzungen für die Verhaltenstests

2.4.1. Zusammenstellung der Versuchsgruppen

Für den Hauptversuch, in dem das Lernvermögen der unterschiedlich bestrahlten Ratten getestet werden sollte, wurden nur die weiblichen Tiere weiterverwendet. Da in jeder Bestrahlungsgruppe ausreichend junge Tiere vorhanden waren, wurden für die weitere Aufzucht jeweils zwei Weibchen aus einem Wurf verwendet. Die Auswahl erfolgte nach Zufallsparametern, und grob nach den Kriterien der Vorversuche.

Zwei Tiere aus der gleichen Dosisgruppe, jedoch aus verschiedenen Würfen, wurden jeweils zusammen in einem Käfig untergebracht. Die weitere Haltung der Tiere bis zum Versuchsbeginn erfolgte unter den bereits erwähnten Standardbedingungen (siehe Abb.2.1.1.). Gewogen wurden sie im Abstand von 1-2 Wochen.

Im Alter von 4 1/2 - 5 Monaten wurden die endgültigen Versuchsgruppen gebildet, die jeweils aus 10 Mitgliedern bestanden und über die gesamte Versuchsdauer von acht Wochen konstant blieben. Die Aufteilung erfolgte wieder nach Zufallsparametern und der Bedingung, daß die Gewichtskurve eines Tieres innerhalb oder über dem Gruppendurchschnitt liegen mußte. Die Mitglieder einer Versuchsgruppe stammten schließlich im Schnitt von 6-7 verschiedenen bestrahlten Müttern ab.

Um für alle Tiere möglichst einheitliche Versuchsbedingungen zu schaffen, sollte der individuelle Einfluß des Versuchsleiters unmittelbar vor und während der einzelnen Testsitzungen weitgehend ausgeschaltet werden. Dazu wurden die Tiere immer auf gleichbleibende Weise in den Versuchsraum gebracht, und dort nur von den vollständig automatisierten Versuchsanlagen beobachtet.

2.4.2. Motivation

Eine Bestärkung für ein bestimmtes Verhalten ist nur dann wirkungsvoll, wenn sie motivationsspezifisch ist (Angermeyer, (3)). Da die Tiere in diesem Versuch Futterpillen als Belohnung erhielten, wurde ihre Motivation allgemein durch Futterentzug erhöht. Sie wurden immer 23 Stunden vor einer Testsitzung nüchtern

gesetzt, und bekamen danach jeweils für eine halbe Stunde Futter. In der versuchsfreien Zeit von Donnerstag bis Sonntag, bekamen sie Futter ad Libitum.

Durch das Einschleiben von Dunkelperioden in den Verlauf einer Versuchssitzung sollte unter anderem die Futteraufnahme der Tiere etwas reduziert werden, um eine vorzeitige Sättigung und damit einen Motivationsverlust zu vermeiden.

Insgesamt mußte aber darauf geachtet werden, daß durch den Nahrungsentzug kein allzugroßer Energieverlust erzeugt wird, der im Extremfall ein Einstellen des Hebeldrückens bewirken würde.

Ausserdem kann bei dieser Art von Versuchen vorausgesetzt werden, daß Ratten über ein bestimmtes Aktivitätspotential verfügen, das als ein Teilaspekt ihrer Motivation betrachtet wird (Hebb, (27)).

2.4.3. Versuchsanlagen

Versuchsräume:

Für die Verhaltensuntersuchungen des Hauptversuchs stand ein schallgedämpfter Laborraum zur Verfügung, der zusätzlich durch einen unbenützten Raum vom Gang getrennt war. Dadurch sollten während den Versuchssitzungen alle störenden Einflüsse von den Tieren ferngehalten werden.

Der zwölf stündige hell-dunkel Rhythmus des Versuchsaums entsprach dem der restlichen Tierhaltungsräume.

Versuchskäfige:

Als Versuchskammern standen 10 Skinner-Boxen zur Verfügung. Davon waren jeweils fünf Käfige nebeneinander installiert, die optisch und akustisch durch Überboxen voneinander getrennt waren (siehe Abb.1). Jeder Käfig konnte durch ein elgebautes Hauslicht in beliebigem Rhythmus beleuchtet werden, und besaß einen eigenen Ventilator.

Eine Skinner-Box besteht aus einem Plexiglskafg (30cm x 25cm x 50cm, hergestellt in Neuherberg), einem Metallhebel (2cm x 3cm, Elgenbau), der 4 cm über dem Boden an der Inneren Schmalseite des Käfigs angebracht ist und eine Kraft von 25 g ($\pm$ 2g) erfordert, und einem Futterautomaten (Gerbrands Mod.D-1), der über einen elektronischen Schaltmechanismus mit dem Hebel verbunden ist.

Aus dem Automaten werden die Futterpillen (Noyes Precision Food Pellets, Standard Formula 45mg) über ein Plastikrohr in einen Behälter gespendet, der sich auf gleicher Höhe 2cm neben dem Metallhebel befindet. Dieser geringe Abstand erleichtert es den Tieren vor allem bei Beginn der Versuchsreihen die Korrelation zwischen Hebeldruck und Futterpille zu erfassen und hält den Zeitaufwand für das Fressen der Pellets relativ gering.

Prinzipiell wird jeder Hebeldruck durch ein weißes Signallicht, 5cm über dem Drückmechanismus, angezeigt.

Wasser stand den Tieren während der Testsitzungen ad libitum zur Verfügung.

Steuerung:

Jede einzelne Versuchskammer steht mit dem gemeinsamen Steuerautomaten (Abb.2 a) in Verbindung, der für die Registrierung aller anfallenden Daten sorgt. Diese beinhalten die Anzahl der Hebeldrücke während der beleuchteten Phase (HDH), die Anzahl der Hebeldrücke während der dunklen Phase (HDD) und die Anzahl der erhaltenen Belohnungen (RI, Reinforcements). Diese Werte werden von jedem Tiere separat auf dem Steuerautomaten angezeigt.

Durch die Verbindung mit einem Mikrocomputer (Commodore CBM 4032) (siehe Abb.2 b) bietet sich die Möglichkeit, neben der Erfassung der bereits erwähnten Daten, die Zeitabstände zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hebeldrücken und die zeitliche Abfolge der Hebeldrücke im Verlauf einer Versuchssitzung aufzuzeichnen. Die gesamten Informationen werden auf 5 1/4 " Disketten gespeichert, um damit später die gruppenspezifischen Testergebnisse auszuwerten zu können.

Die hell - dunkel Phasen während einer Versuchssitzung werden über eine Zeltschaltuhr geregelt, die ebenfalls mit dem Steuerautomaten verbunden ist und manuell beliebig verstellt werden kann.

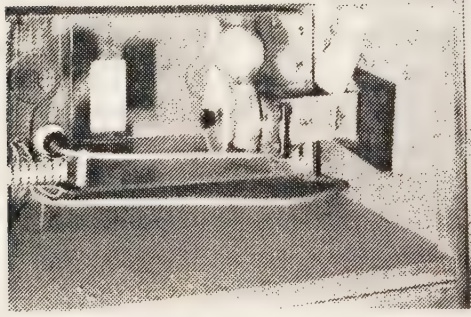
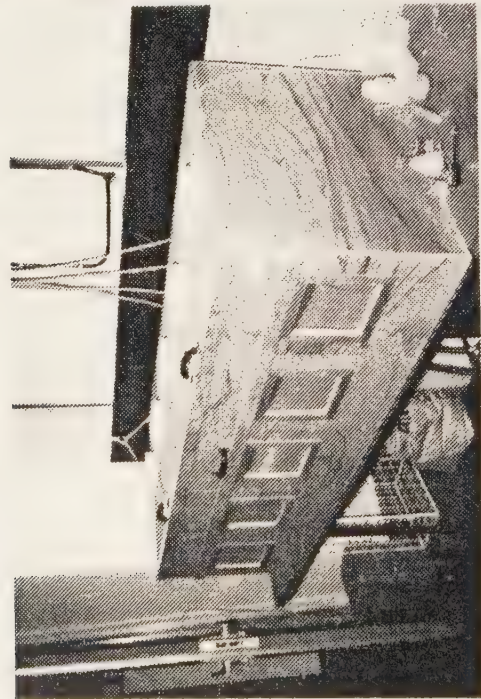


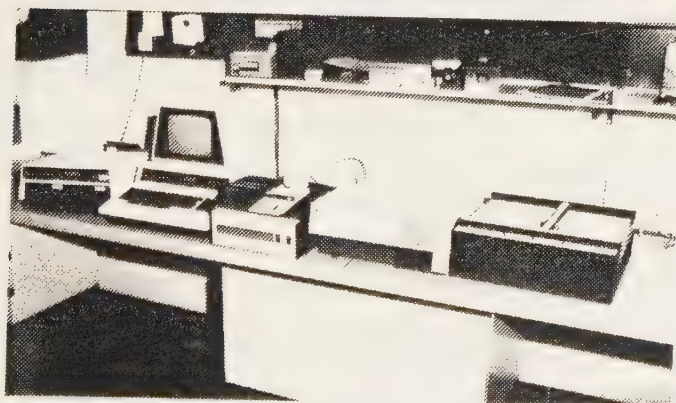
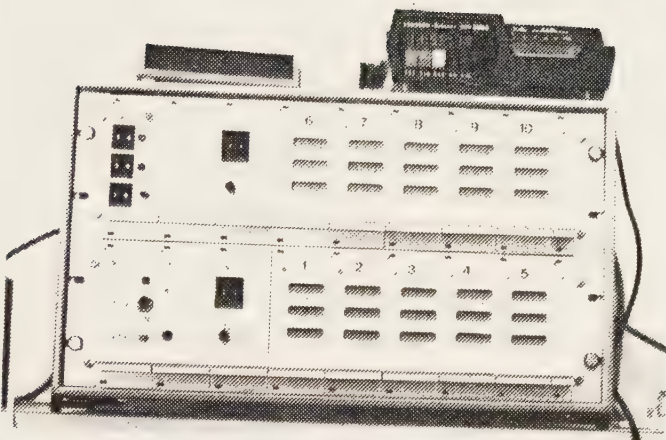
Abb.1

Links:

Versuchsanlage mit jeweils fünf Skinner - Boxen (geschlossen), die optisch und akustisch voneinander getrennt und von der Außenwelt abgeschildert sind. Die Belüftungsventilatoren auf dem Deckel der Überboxen bewirken außerdem ein einseitiges Hintergrundgeräusch. Die Kabel führen in den Nachbauraum zu einem Steuerautomaten.

Rechts:

Einzelne Skinner - Boxen mit dem Futterautomaten im Vordergrund



Viel

Steuerautomat für die Verhaltensuntersuchungen (oben). Einstellbar sind die einzelnen Lernprogramme (EP, DPH, DPL), die Regelung des hell - dunkel Rhythmus und die Dauer der einzelnen Testsituationen.

Am Kräftig und Versuchstier können einzelne Parameter des Lernverhaltens auf je drei Anzeigen abgelesen werden.

Die Zahlenangaben bedeuten dabei von oben nach unten:

Anzahl der Hebelldrücke im Hellen (HDH), Anzahl der Belohnungen (RI) und Anzahl der Hebelldrücke im Dunkeln (HDD).

Der Steuerautomat steht unter Kontrolle eines Mikrocomputers (Commodore CBM) (unten) und kann zu beliebigen Tageszeiten automatisch eingeschaltet werden. Außerdem stehen noch Diskettenspeicher, Nadeldrucker und Plotter zur Verfügung.

2.4.2. Versuchsbeschreibung

Zeltlicher Ablauf:

Das gesamte Testprogramm des Hauptversuchs erstreckte sich für jede einzelne Dosisgruppe über einen Zeitraum von 8 Wochen. Es bestand aus drei Versuchsreihen mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad und verschiedenen accentulierten Anforderungen an das Lernvermögen der Versuchstiere. Tabelle 1. zeigt den zeltlichen Ablauf der einzelnen Testreihen

Angewandte Verstärkungsschemata:

Die Methode, nach der das Lernvermögen der Versuchstiere untersucht wurde, basiert auf den Grundlagen des operanten Verhaltens. Dabei führt eine bestimmte Wirkreaktion (In diesem Fall das Hebeldrücken) zu einer positiven Bestärkung (entspricht der Futterpilze), was der Vorstellung vom "Lernen am Erfolg" gleichkommt.

Die Belohnungen werden in allen Testsitzungen nach dem Prinzip der regelmäßigen Verstärkung ausgegeben. Dabei können in der gegebenen Versuchsanordnung die Anforderungen, die an das Tier und sein Verhalten gestellt werden, in ihrem Schwierigkeitsgrad variiert werden.

2.5. Testprogramme

2.5.1. Vorbereitendes Training (PT)

Gelegentliche Bestärkung kann nur dann erfolgreich angewandt werden, wenn das operante Verhalten vorher durch Immerbestärkung eine gewisse Verhaltenshäufigkeit aufweist (Angermeyer, (3)).

Deshalb erhielten die unerfahrenen Versuchstiere in einem vorbereitenden Training (PT) die Möglichkeit, sich an die Versuchsbedingungen zu gewöhnen. Da die Hauptaktivität der Ratten über die Mitte der Nacht verteilt ist, wurden die Trainingssitzungen in der Zeit von 21 Uhr - 7 Uhr abgehalten. Diese Testsitzungen waren unterteilt in zehn halbstündige Hellphasen, in denen das Hauslicht der einzelnen Käfige angeschaltet war, und zehn halbstündige Dunkelphasen. Belohnt

wurden nur die Hebeldrücke in der hellen Phase.

Das vorbereitende Training erstreckte sich insgesamt auf drei aufeinanderfolgende Nächte, wobei die Tiere auch tagsüber in den Versuchskäfigen blieben, um leichter mit der neuen Umgebung vertraut zu werden.

Um die notwendige Verknüpfung zwischen Hebeldruck und Belohnung herzustellen, wurde den Tieren zu Beginn jeder Hellphase automatisch eine Futterkugel angeboten. (Dies geschah jedoch nur in den drei Sitzungen des PT). Jeder weitere eigenständige Hebeldruck während der Hellphase wurde ebenso belohnt. Das entspricht einem Verstärkungsschema von 1:1.

Da insgesamt nur 10 Skinner-Boxen zur Verfügung standen, und jede Versuchsgruppe aus 10 Tieren bestand, verschob sich das PT und damit zugleich der Beginn des gesamten Testprogramms für die einzelnen Gruppen um jeweils eine Woche.

Aus den Lernleistungsverläufen früherer Versuche des Forschungs- und Entwicklungsvorhabens (FE) von Herrn DR. Bornhausen (UBA-Bericht (10)) ließ sich entnehmen, daß die Versuchsgruppen im Durchschnitt bereits in den ersten 10 Minuten einer Testsitzung das Prinzip des aktuellen Bestärkungsschemas erfaßt hatten. Aufgrund dieser Erfahrung wurde die Dauer einer einzelnen Versuchssitzung auf eine halbe Stunde festgelegt.

Analog zum PT wurde diese halbe Stunde in fünf minütige Hell- und Dunkelphasen eingeteilt, wodurch den Tieren fünfzehn Minuten blieben, in denen sie für richtiges Verhalten belohnt wurden.

2.5.2. Fixed Ratio - Test (FR)

Direkt anschließend an das PT wurden die Versuchsgruppen mit dem Schema des "Fixed Ratio reinforcement" (FR) (Ferster and Skinner, (14)) konfrontiert.

In diesem Testprogramm wird eine bestimmte, vorher festgelegte Anzahl von Hebeldrücken mit einer Futterpilze belohnt, ohne Berücksichtigung der Zeit, die zwischen den einzelnen Wirkreaktionen liegt. Nach jedem n-ten Hebeldruck wird also der Futterautomat aktiviert.

Im ersten Durchlauf des FR - Programms wurde jeder zweite Hebeldruck mit einer

Futterkugel belohnt (FR 2), Im weiteren Verlauf wurde die Anzahl der geforderten Hebeldrücke täglich um je zwei erhöht. Belohnt wurde in den folgenden Testprogrammen jeder vierte Hebeldruck (FR 4), jeder sechste (FR 6) und jeder achte Hebeldruck (FR 8).

Aus arbeitstechnischen Gründen mußten die Versuche hauptsächlich untertags durchgeführt werden, auch wenn das dem natürlichen Rhythmus der Nagetiere widerspricht.

Im vorbereitenden Training, das noch während der Nacht abgehalten wurde, erhielten die Tiere bereits nur für solche Hebeldrücke eine Belohnung, die in den beleuchteten Phasen registriert wurden. Um den zeitlichen Wechsel von den Nachtsitzungen auf die Tagsitzungen weniger abrupt zu gestalten, wurden die einzelnen Schritte des FR- Konditionierungsprogramms (FR 2-FR 8) sowohl in der Nacht als auch tagsüber getestet.

Das FR kann also zusammen mit dem PT als erweitertes vorbereitendes Training betrachtet werden.

Die Nachtsitzungen des FR dauerten ebenfalls zehn Stunden, von 21 Uhr – 7 Uhr, mit einem wechselndem hell-dunkel Rhythmus von dreißig Minuten. Nach dem Test FR-Nachts wurden die Tiere eine halbe Stunde lang mit Futter versorgt, um dann bis zur anschließenden Tagssitzung um 14 Uhr wieder nüchtern zu bleiben. Der Test FR-Tags dauerte wie alle weiteren Tagversuche eine halbe Stunde. Durch die kurzen Abstände der aufeinanderfolgenden Sitzungen einer Gruppe beim FR-Test mußte allerdings eine eventuelle Abschwächung der Motivation in Kauf genommen werden.

2.5.3. Acquisition

Nach Beendigung des FR-Lernprogramms sollte den Versuchstieren mit dem Acquisitionstest die Möglichkeit gegeben werden, die bereits erworbenen Fähigkeiten zu verbessern und dann auf einem bestimmten Niveau zu halten. Dabei wurde ihnen an drei aufeinanderfolgenden Tagen dieselbe Aufgabenstellung angeboten, die jeweils der zuletzt angebotenen Lernstufe des vorherigen Testprogramms entsprach.

Die Acquisitlon von FR wurde mit dem Test FR 8 durchgeführt. Jede Sitzung dauerte eine halbe Stunde.

2.5.4. Extinktion

Als Voraussetzung dafür, daß während des gesamten Hauptversuches dieselbe Versuchsgruppe mit verschiedenen Konditionierungsprogrammen getestet werden kann, muß das Bestärkungsmuster des vorangehenden Tests abgeschwächt oder vergessen werden.

Die Extinktion kann als eine bestimmte Form des Vergessens betrachtet werden (Angermeler, (3)). Das Tier lernt in einem aktiven Prozeß, auf die bekannten Anforderungen nicht mehr in der gewohnten Weise zu reagieren. Ein gut konditioniertes Verhalten zeigt jedoch meist einen großen Widerstand gegen diese Form der Abschwächung.

Der Extinktionstest konfrontiert die Versuchstiere damit, daß die primäre Relzverstärkung ausbleibt, während die sekundären Verstärkungsmerkmale weiterhin registriert werden können, wodurch die endgültige Abschwächung verzögert wird.

Die Tiere wurden also für die Hebeldrücke während der Hellphase nicht mehr belohnt, konnten aber noch das gewohnte Klicken des Futterautomaten hören und beobachten, wie die Futterpillen in einen Behälter außerhalb des Käfigs fielen. Die Dauer einer Extinktionsitzung betrug ebenfalls eine halbe Stunde.

2.5.5. Differential Reinforcement of High rate (DRH)

Das nächste Lernprogramm entsprach dem Schema des "Differential Reinforcement of High rate" (DRH) (Ferster and Skinner, (14)). Bei diesem Test spielt neben dem Lernvermögen die Aktivität der Tiere eine große Rolle.

Beim DRH - Test müssen die Tiere innerhalb einer vorher festgelegten Zeit, die am Steuerautomaten eingestellt wird und für die Dauer einer Testsitzung konstant bleibt, mit einer bestimmten Häufigkeit den Hebel betätigen, um belohnt zu werden. Jeweils der erste Hebeldruck nach einer erhaltenen Belohnung stellt diese Uhr wieder auf null und leitet damit den Beginn eines neuen Intervalls ein. Wenn das Tier für die geforderte Anzahl von Reaktionen weniger Zeit benötigt, als durch

das jeweilige Intervall zur Verfügung steht, wird es ebenfalls nach dem entsprechendem Hebeldruck belohnt und setzt dadurch den Beginn des nächsten Intervalls nach vorne, wenn es aber die Dauer eines Intervalls überschreitet, beginnt mit einem weiteren Hebeldruck ein neues Intervall.

Bei der ersten Stufe des DRH -Tests mußten die Versuchsgruppen in einem Intervall von einer Sekunde zweimal auf den Hebel drücken, um belohnt zu werden (DRH 2/1). Diese Anforderungen wurden schrittweise erhöht auf vier Hebeldrücke innerhalb von zwei Sekunden (DRH 4/2) und auf acht Hebeldrücke innerhalb von vier Sekunden (DRH 8/4).

Die Aquisition des DRH -Tests wurde mit der Stufe DRH 8/4 durchgeführt.

2.5.6. Differential Reinforcement of Low rate (DRL)

Nach der Extinction des DRH -Tests wurden die Tiere abschließend mit dem Schema des "Differential Reinforcement of Low rate" (DRL) (Ferster and Skinner, (14)) getestet.

Dieses Prinzip der Bestärkung geringer Verhaltenshäufigkeit fordert von den Tieren neben einer bestimmten Größe an Aktivität, die für das Drücken der Hebel Voraussetzung ist, noch ein entsprechendes Maß an Geduld und Zeitgefühl. Da dieser Test weniger vom vorhandenen Aktivitätsniveau der Versuchstiere abhängt, als der FR - und der DRH -Test, stellt er eine sinnvolle Ergänzung innerhalb des Versuchsprogramms dar.

Das DRL-Programm beansprucht vor allem die Fähigkeit, bestimmte Pausen konstant über die Dauer einer Versuchssitzung einzuhalten. Ein Hebeldruck wird nur dann belohnt, wenn er nach Beendigung dieses Intervalls registriert wird. Jede Wirkreaktion innerhalb dieses Zeitraumes wird nicht belohnt und verlängert die Wartezeit von neuem um die Dauer des eingestellten Intervalls.

Nach Beendigung der einzuhaltenden Pause leuchtet ein kleines grünes Licht auf, das neben dem Hebelmechanismus angebracht ist und den Tieren das Ende dieses Sperrintervalls andeuten soll.

In den ersten Versuchssitzungen des DRL-Programmes wurde jeweils der erste Hebeldruck nach einer Pause von einer Sekunde belohnt (DRL 1/1). In den nächsten

Sitzungen wurden die einzuhaltenden Zeitintervalle verlängert auf zwei Sekunden (DRL 1/2) und schließlich auf vier Sekunden (DRL 1/4).

Im Aquisitionstest wurde die letzte Anforderung des DRL - Tests (DRL 1/4) weitergeführt.

2.5.7. Hell-Dunkel Diskriminierung

Die Unterteilung der einzelnen Versuchssitzungen in abwechselnd beleuchtete und unbeleuchtete Zeitabschnitte stellt eine zusätzliche Anforderung an das Lernvermögen der Tiere dar. Da diese Aufgabenstellung während des gesamten Versuchsprogramm gleich bleibt, ermöglicht der Verlauf der Hebeldruckaktivität im Dunkeln eine Aussage über die Anpassungsfähigkeit der Tiere.

2.6. Auswertung

Für die Auswertung der gespeicherten Versuchsdaten standen verschiedene Programme zur Verfügung, die bereits für frühere Versuche erarbeitet wurden (Matthes et al. (53)). Damit konnten die einzelnen Testsitzungen aller Versuchsgruppen nach verschiedenen Parametern bearbeitet und untersucht werden.

Die Ergebnisse konnten von einem Drucker (Epson Dot Matrix Printer Mod.80) ausgegeben werden.

2.7. Tabelle über den zeitlichen Versuchsablauf

Tab.1

Dauer einer Versuchssitzung bei Nacht 10 Stunden (21 – 7 Uhr)

Dauer einer Versuchssitzung bei Tag 30 Minuten (zwischen 11 und 15 Uhr)

1. Woche

-PT	3 Nächte	:Fr – So
-FR 2	Nachts	:Mo – Di
-FR 2	Tags	:Di
-FR 4	Nachts	:Di – Mi
-FR 4	Tags	:Mi
-FR 6	Nachts	:Mi – Do
-FR 6	Tags	:Do
-FR 8	Nachts	:Do – Fr
-FR 8	Tags	:Fr

2. Woche

-FR 8	Acquisition	:Di
-FR 8	Acquisition	:Mi
-FR 8	Acquisition	:Do

3. Woche

-FR 2	Extinktion	:Di
-FR 2	Extinktion	:Mi
-FR 2	Extinktion	:Do

4. Woche

-DRH 2/1	Tags	:Di
-DRH 4/2	Tags	:Mi

-DRH 8/4 Tags :Do

5.Woche

-DRH 8/4 Acquisition :Di

-DRH 8/4 Acquisition :Mi

-DRH 8/4 Acquisition :Do

6.Woche

-DRH 2/1 Extinktion :Di

-DRH 2/1 Extinktion :Mi

-DRH 2/1 Extinktion :Do

7.Woche

-DRL 1/1 Tags :Di

-DRL 1/2 Tags :Mi

-DRL 1/4 Tags :Do

8.Woche

-DRL 1/4 Acquisition :Di

-DRL 1/4 Acquisition :Mi

-DRL 1/4 Acquisition :Do

2.8. Histologische Untersuchungen

Nach Beendigung der Verhaltenstests sollte das zentrale Nervensystem einiger Versuchstiere auf strukturelle Veränderungen hin geprüft werden. Für diese ergänzenden Untersuchungen wurden aus den Dosierungsgruppen 15 -, 30 -, 60 - und 90 mg/kg und aus der Kontrollgruppe jeweils drei Tiere nach Zufallsparametern ausgewählt.

Die entsprechenden Versuchstiere wurden jeweils nach der letzten Akquisitionssitzung des DRL - Programms, in einem Alter von ungefähr 210 Tagen, getötet. Unmittelbar danach wurde das Gehirn freigelegt und auf makroskopisch sichtbare Abweichungen hin untersucht. Anschließend wurden die Präparate in einer 6 % igen Formalinlösung fixiert, ausgewaschen (in 20 % iger Chloralhydratlösung), entwässert (in einer Alkoholreihe mit steigender Konzentration), entspritzt (Lösung des Alkohols durch Benzol) und schließlich in Paraffin eingebettet. Von jedem Gehirn wurden Serienschnitte in der Frontalebene angefertigt, mit der Elweißwassermethode auf einem Objektträger fixiert und nach Entfernung des Paraffins mit der Hämalaun - Eosin Methode gefärbt. Die Auswertung der Schnitte erfolgte lichtmikroskopisch.

3. ERGEBNISSE (Beschreibung und Besprechung)

3.1 Entwicklung der Feten und neugeborenen Tiere bis zum Testalter

3.1.1 Lebensfähigkeit der Tiere

Das Thema dieser Arbeit bezieht sich auf die quantitative Erfassung des operanten Verhaltens und der Lernleistung von Tieren, die pränatal mit ionisierenden Strahlen behandelt wurden. Die Bestrahlung erfolgte bei allen Versuchsgruppen am 13. Gestationstag.

Zunächst erhielten die Versuchstiere Strahlendosen von 250 -, 125 -, 60 - und 0 rad. Die Ergebnisse dieser ersten Versuchsreihe sollen hier kurz zusammengefaßt werden.

Bei allen Tieren, die einer Bestrahlung von 250 rad ausgesetzt waren, wurden am errechneten Geburtstermin keine Nachkommen gesehen. Ob die Feten bereits während der Tragzeit oder kurz nach der Geburt gestorben sind, konnte nicht ermittelt werden. Dieses Ergebnis war zu erwarten. Aus Literaturangaben, vor allem über histologische Untersuchungen (Russel, (65); Hicks, (31); Kimmelhof und Hunt, (44)), geht hervor, daß nach einer Bestrahlung mit Dosen über der Grenze von 200 rad die prä- und postnatale Sterblichkeit der Feten deutlich erhöht ist.

In der mit 125 rad bestrahlten Versuchsgruppe wurden vorwiegend schwache, lebensunfähige Nachkommen geboren. Die Haut vieler Tiere war sehr schlecht durchblutet und ausgetrocknet. Ein Teil von ihnen konnte sich nicht einmal selbst ernähren. Das durchschnittliche Geburtsgewicht eines Wurfes lag bei dieser Gruppe signifikant unter dem für neugeborene Ratten üblichen Wert von 4,5 - 6 g (Hagemann, (23); Jung, (41)). Die Wurfgrößen waren zum Teil normal (8-10 Tiere), konnten insgesamt aber schwer bestimmt werden, da die jungen Tiere entweder direkt nach der Geburt oder in den anschließenden zwei Tagen von den Müttern aufgefressen wurden. Nach Kreybig (48) erkennen die Nagetiermütter Abweichungen oder Mißbildungen auch dann, wenn sie nicht äußerlich sichtbar sind und fressen bald nach der Geburt, meist schon während der Entnabelung ihre beeinträchtigten Jungen auf.

In diesem Zusammenhang war aus jedem Wurf der 125 rad Gruppe eines der toten

Jungen in 10 % iger Formalinlösung für pathologische Untersuchungen aufbewahrt worden. Makroskopisch waren bei diesen Nachkommen keine Veränderungen zu erkennen. Für ergänzende histologische Untersuchungen konnten diese Präparate jedoch nicht mehr verwendet werden, da die fortgeschrittene Autolyse der inneren Organe eine genauere Differenzierung unmöglich machte.

Die Nachkommen der 60 rad - und der Kontrollgruppe dagegen waren gesund und konnten ohne Schwierigkeiten aufgezogen werden.

3.1.2 Auswahl der Strahlendosen

Anhand der Befunde dieser ersten Bestrahlungsreihe ergab sich, daß bereits eine Dosis von 125 rad, die noch unter dem anfänglich geplanten Wert von 150 rad liegt, zu hoch ist, um lebensfähige Nachkommen für weitere Verhaltensuntersuchungen zu erhalten. Für einen zweiten Versuchsansatz wurde daher eine Höchstdosis von 90 rad festgelegt.

Da die Nachkommen der 60 rad Gruppe und der schelmbestrahlten Kontrollgruppe für die geplanten Verhaltensuntersuchungen weiterverwendet werden sollten, wurden die Werte der zweiten Bestrahlungsreihe danach ausgerichtet. Die zusätzlichen Versuchstiere wurden, ebenfalls am 13. Gestationstag, mit 90 -, 30 - und 15 rad bestrahlt. Der Abstand zwischen diesen beiden Bestrahlungsdaten betrug vier Wochen. Durch den zeitlich gestaffelten Beginn der Verhaltenstests wurde diese Altersdifferenz jedoch annähernd ausgeglichen. Zu Beginn des Hauptversuchs hatten die Tiere in jeder Bestrahlungsgruppe ein durchschnittliches Alter von viererhalb - bis fünf Monaten. Die Aufzucht und Haltung der Tiere erfolgte für alle Versuchsgruppen nach den Richtlinien der NCTR/FDA Studie (59) (siehe 2.3.).

3.1.3 Entwicklung der Tiere nach Behandlung mit den gewählten Strahlendosen

Aus den Versuchsgruppen die mit 90 -, 60 -, 30 -, 15 und 0 rad bestrahlt wurden, standen nun genug lebensfähige Nachkommen zu Verfügung um für die geplanten Untersuchungen herangezogen werden zu können. Die durchschnittliche Wurfgrösse betrug bei allen Dosisgruppen 12 - 13 Tiere. Auch das Geschlechtsverhältnis innerhalb eines Wurfes wies keine dosisabhängigen Unterschiede auf.

In den Abbildungen 3 und 4 werden die Ergebnisse zusätzlicher Untersuchungen, die sich auf die Lebens- und Entwicklungsfähigkeit der jungen Tiere beziehen, dargestellt.

Die Totgeburtenrate (Abb.3a) entspricht dem prozentualen Anteil der tot geborenen, oder kurz nach dem Geburtsvorgang gestorbenen Tiere bezüglich der Gesamtzahl der Neugeborenen innerhalb einer Dosisgruppe. Die Tiere, die mit 30 - und 90 rad bestrahlt wurden, liegen mit ihrem Wert unterhalb der Grenze des Normbereichs von 1,3 % (Hagemann, (23)). In der 15 - und 60 rad Gruppe wurden nur lebende Junge geboren. Die erstaunlich hohe Rate von 14 % bei der Kontrollgruppe kam vor allem dadurch zustande, daß zweimal in einem gesamten Wurf nur Totgeburten registriert wurden. Ohne diese beiden Würfe betrug die Totgeburtenrate der Kontrolltiere 1%.

Der prozentuale Anteil der Tiere, die während der ersten drei Lebenswochen gestorben sind, wird in Abb.3b dargestellt und zeigt die Anzahl der gestorbenen Tiere bezogen auf die Summe der Lebendgeburten innerhalb einer Gruppe. Derartige Todesfälle wurden nur bei den Kontrolltieren und bei den mit 60 rad bestrahlten Tieren registriert. Sie ereigneten sich durchschnittlich zwischen dem 10. und 14. Lebenstag.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der weiblichen Nachkommen lag bei allen Gruppen innerhalb des bereits besprochenen Normbereichs von 4,5 - 6 Gramm

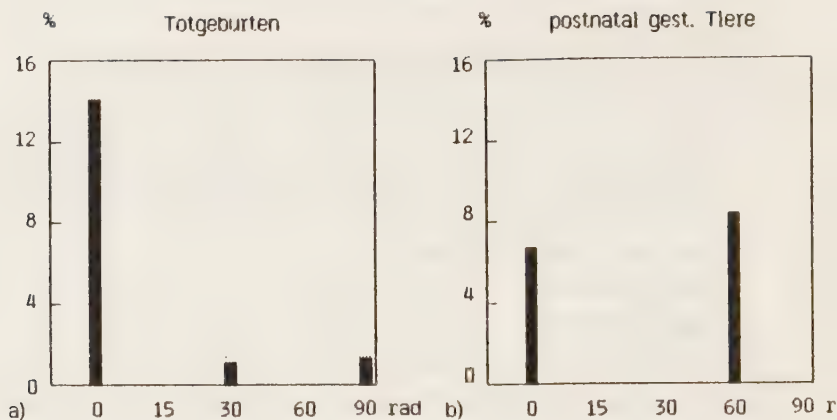


Abb.3

Totgeburten und postnatal gestorbene Tiere

- a) Prozentuale Darstellung der Totgeburten in Bezug auf die Gesamtzahl der neugeborenen Tiere für jede Bestrahlungsgruppe.
Die Linie bei 1,3 % zeigt die Totgeburtenrate an, die nach Hagemann (1960) im Bereich der Norm liegt.
- b) Prozentuale Darstellung der Tiere, die nach der Geburt gestorben sind, in Bezug auf die Gesamtzahl der lebendgeborenen Tiere.
In der Kontrollgruppe und in der 60-R Gruppe starben die Neugeborenen hauptsächlich zwischen dem 10. und 14. Lebenstag.

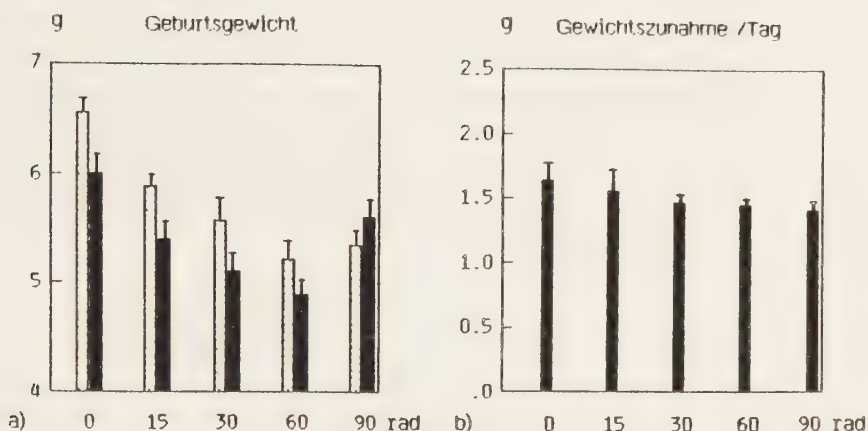


Abb.4

Geburtsgewicht und Gewichtszunahme pro Tag

- a) Darstellung des durchschnittlichen Geburtsgewichtes der männlichen und weiblichen Nachkommen für jede Bestrahlungsgruppe. Die interindividuellen Abweichungen innerhalb einer Gruppe werden als mittlerer Fehler in das Säulendiagramm eingezeichnet.

□ = Durchschnittliches Geburtsgewicht der Männchen

■ = Durchschnittliches Geburtsgewicht der Weibchen

┴ = Mittlerer Fehler

- b) Darstellung der durchschnittlichen Gewichtszunahme pro Tag für die einzelnen Bestrahlungsgruppen, ausgehend vom Geburtsgewicht, bis zum Zeitpunkt des Absetzens (= 21 Tage p.n.).

(Abb.4a). Mit zunehmender Dosis von 0 - bis 60 rad ist eine stufenweise Verminderung der Gewichtswerte beider Geschlechter erkennbar, wobei die Männchen im allgemeinen etwas schwerer sind. Bei der 90 rad Gruppe dagegen, in der wieder höhere Gewichte registriert wurden, ist dieses geschlechtsspezifische Verhältnis vertauscht.

Die weitere Gewichtsentwicklung bis zum Zeitpunkt des Absetzens wird in Abb.4b als durchschnittliche Gewichtszunahme pro Tag dargestellt und erreicht bei allen Gruppen den Wert von 1,5 Gramm.

3.1.4 Ergebnisse des Vorversuch

Die Ergebnisse des Vorversuchs werden in Abb.5 zusammengefasst und zeigen den Entwicklungsverlauf der neugeborenen Tiere. Die einzelnen Untersuchungen, die auf der Abszisse aneinander gereiht sind, beziehen sich auf das erstmalige Auftreten bestimmter körperlicher Merkmale und einfacher neurologischer Verhaltensreaktionen. Eine genaue Beschreibung der Tests und der entsprechenden Kriterien erfolgte im Abschnitt 2.3.1. . Auf der Ordinate wird jeweils der Tag angegeben, an dem durchschnittlich von einer ganzen Versuchsgruppe die geforderten Kriterien erfüllt wurden.

Zusätzlich wurden Vergleichswerte aus verschiedenen Literaturstellen zusammengestellt und mit dem Bereich der Abweichungsmöglichkeiten als mittlerer Fehler in das Diagramm eingetragen (Hagemann, (23); Jensch, (40); Adler, (1)). Diese Daten können aber nur annähernd als Bezugspunkte betrachtet werden, da allgemein keine Angaben über die verwendeten Rattenstämme gemacht wurden. Bei einem Vergleich der Ergebnisse der bestrahlten Tiere untereinander und in Bezug auf die Kontrollgruppe lassen sich für die unterschiedlichen Entwicklungsparameter keine signifikanten Abweichungen erkennen.

Tage

Ergebnisse des Vorversuchs

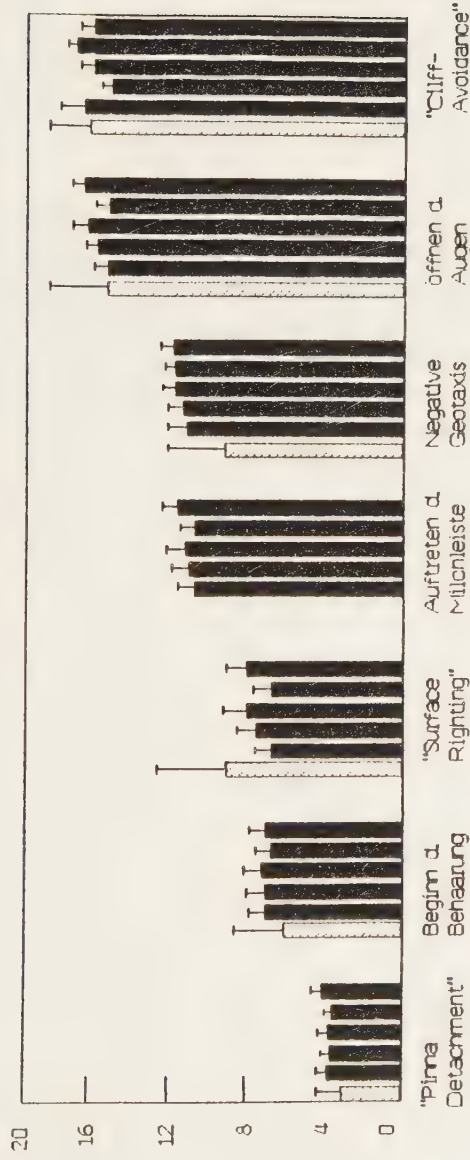


Abb.5

Daten zur morphologischen und neurologischen Entwicklung der neugeborenen Tiere bis zum Zeitpunkt des Absetzens.

Die Abszisse dieses Säulendiagramms ist in die verschiedenen Teste des Vorversuchs unterteilt.

Die Ordinate gibt den Entwicklungstag an, an dem die entsprechenden Kriterien einer Untersuchung

von der jeweiligen Gruppe erfüllt wurden. (Die genaue Beschreibung der Kriterien erfolgte unter 2.2.)

■ - Bestrahlungsguppen in der Reihenfolge : 0, 15, 30, 60, 90 rad

□ - zusätzliche Kontrollwerte, die sich auf verschiedene Literaturangaben beziehen (siehe 3.1.4.)

T - Mittlerer Fehler

3.1.5 Gewichtsentwicklung bis zum Hauptversuch

Nachdem die Versuchstiere von den Müttern getrennt und auf die endgültigen Testgruppen aufgeteilt waren, wurde der Verlauf ihrer weiteren Entwicklung bis zum Beginn der Verhaltensuntersuchungen nur noch anhand der Gewichtszunahme dokumentiert. Diese Gewichtsveränderungen sind in Abb.6 für jede Versuchsgruppe dargestellt.

Die Gewichtskurven für die 15 -, 30 -und 90 rad und die Kontrollgruppe verlaufen nahezu identisch. Die Unterschiede, die bezüglich der Geburtsgewichte bestanden, sind im Großen und Ganzen ausgeglichen. Eine Ausnahme bilden die Tiere, die mit 60 rad bestrahlt wurden. Auch wenn deren Gewichtskurve mit einer entsprechenden Steigung verläuft, sind die einzelnen Mittelwerte immer deutlich niedriger als die jeweiligen Werte der restlichen Gruppen. Äußerlich wiesen diese Tiere keine Krankheitszeichen oder Mißbildungen auf.

Insgesamt kann man jedoch davon ausgehen, daß alle Gruppen bis zu ihrem Testalter den gleichen Entwicklungsstand erreicht haben und die Verhaltensuntersuchungen unter ähnlichen Ausgangsbedingungen beginnen konnten.



Abb. 6

Gewichtsentwicklung der Versuchstiere vom Zeitpunkt des Absetzens bis zum Beginn des Hauptversuchs.

Das Gewicht wird in Gramm angegeben und entspricht dem Mittelwert aller weiblichen Tiere einer Dosisgruppe.

Das jeweilige Durchschnittsalter entspricht den Angaben der Abszisse in Tagen.

□ = 0 rad Δ = 15 rad ▽ = 30 rad ▲ = 60 rad ▼ = 90 rad

3.2 Fixed Ratio (FR) – Test (Tag)

Um die Ergebnisse der unterschiedlichen Testprogramme miteinander vergleichen zu können, sollen zunächst nur die Versuchssitzungen des FR – Tests besprochen werden, die untertags abgehalten wurden. Die Daten der Nachtsitzungen des FR-Tests werden im Zusammenhang mit der Tageszeitabhängigkeit von Verhaltensreaktionen unter 3.9 behandelt.

Auf eine Darstellung des Vortrainings wurde verzichtet, da alle Tiere mindestens 600 Belohnungen erhalten hatten und damit das PT erfolgreich beendeten.

3.2.1 Berechnung der FR – Lernleistung

Da in den Versuchssitzungen des FR – Programms lediglich die Anzahl der Hebeldrücke belohnt wird, kann die Leistung der Tiere mit ihrer Hebeldruckaktivität gleichgesetzt werden. Als Maß für die erreichte Lernleistung einer Gruppe gilt die durchschnittliche Summe der Hebeldrücke in den beleuchteten Phasen einer Testsitzung. Die Anzahl der geforderten Hebeldrücke wird für jede Lernstufe bis zum Beginn der Acquisition um je zwei erhöht. Um eine ausreichende Menge an Futterpillen zu bekommen, müsste die Verhaltensaktivität der Tiere im Verlauf der einzelnen Sitzungen des FR – Tests ebenfalls ansteigen.

3.2.2 FR – Verhaltensleistung, Gruppenergebnisse

In Abb.7 wird für jede Sitzung des FR – Tests am Tag (FR 2, 4, 6, 8) und für die drei anschliessenden Acquisitionssitzungen (FR 8) die durchschnittlich erreichte Leistung einer Gruppe dargestellt. Die Zahlenwerte der Ordinate entsprechen dem mittleren Wert der Hebeldrücke in den Hellphasen (HDH) pro Versuchssitzung. Die Ergebnisse wurden nach Dosierungsgruppen geordnet eingetragen.

Durch diese Form der Darstellung kann die Dynamik der Verhaltenshäufigkeiten innerhalb einer Gruppe und vergleichend mit den anderen Gruppen für den gesamten Versuchsablauf beurteilt werden.

Die Tiere der 30 rad Gruppe richten sich in ihrem Verhalten am deutlichsten nach den steigenden Anforderungen des FR – Tests, indem sich der Wert für die erreichte Gruppenleistung in jeder Lernstufe bis zur letzten Acquisitionssitzung

erhöht. Diese ansteigende Bewegung ist in den Diagrammen der restlichen Gruppen ebenfalls enthalten, sie wird aber durch die Werte einzelner Testsitzungen in ihrer Geradlinigkeit unterbrochen. Bei einem Vergleich der Leistungsverläufe zeigt sich, daß bei der 15 rad - und der 30 rad Gruppe die durchschnittlich erreichte Anzahl der HDH von FR 6 zu FR 8, der schwersten Stufe des Tests, ansteigt, während sie bei der 60 rad - und der 90 rad Gruppe abfällt. Bei den Kontrolltieren, die in den ersten vier Testschritten auffallend schlecht abschnitten, zeigt sich mit Ausnahme der Lernstufe FR 4 keine Erhöhung der Aktivität.

Erst bei der Acquisition verbessern sich alle Gruppen deutlich in ihrer Hebeldruckaktivität. Als Ausnahme davon fällt bei der 15 rad Gruppe auf, daß in der zweiten Acquisitionssitzung überhaupt keine Hebeldrücke registriert wurden, obwohl diese Gruppe in den übrigen Lernstufen des FR - Tests zum Teil bessere Leistungen zeigt als die anderen. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, daß bei dieser Versuchssitzung durch einen Fehler in der Testanlage eventuell gezielte Reaktionen nicht registriert wurden, zumal aus der Darstellung der individuellen Ergebnisse (siehe Abb.8) deutlich wird, daß das Verhalten bei allen Tieren dieser Gruppe identisch ist. Eine derartige Einheitslichkeit der Reaktionen hat sich in keiner anderen Testsitzung des gesamten Versuchsablaufs wiederholt.

3.2.3 FR - Verhaltensleistung, Individuelle Ergebnisse

Bei der Darstellung der Gruppenergebnisse sind die Abweichungen vom Durchschnittswert im mittleren Fehler enthalten. Um zu verdeutlichen, wie unterschiedlich Tiere einer Versuchsgruppe auf die Anforderungen einer Lernstufe reagieren können, werden in Abb.8 die individuellen Verhaltensleistungen der Gruppenmitglieder für das gesamte FR - Programm dargestellt. Für jede Dosierungsgruppe werden zehn Einzelkurven in einem gemeinsamen Koordinatensystem zusammengefaßt. Die Leistung entspricht der Summe der HDH pro Versuchssitzung und Versuchstier. Auch in dieser Form der Darstellung wird der unter 3.2.2 beschriebene Aktivitätsanstieg als Trend für einen Großteil der Tiere deutlich.

Zu Beginn des FR - Tests entspricht die tatsächlich erreichte Leistung aller

Gruppenmitglieder noch recht genau dem durchschnittlichen Wert. Im Verlauf der folgenden Lernstufen, das heißt mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad, vergrößert sich die Streubreite. Dabei weichen die Werte der Kontrolltiere in den Akquisitionssitzungen am deutlichsten voneinander ab. Sie bewegen sich in einem Bereich von 0 bis zu 900 Hz. Auch wenn von einzelnen Kontrolltieren deutlich höhere Werte erreicht werden als von den Mitgliedern der 60 rad - oder der 90 rad Gruppe, können ihre Werte kaum für einen Vergleich verwendet werden. Ein Hinweis auf eine mögliche strahleninduzierte Beeinträchtigung der Lernleistung ergibt sich bei einem Vergleich der 15 - und 30 rad Gruppen mit den 60 - und 90 rad Gruppen. Entsprechend Abb.7 fällt auch bei den individuellen Ergebnissen der unterschiedliche Leistungsanstieg zwischen FR 6 und FR 8 auf.

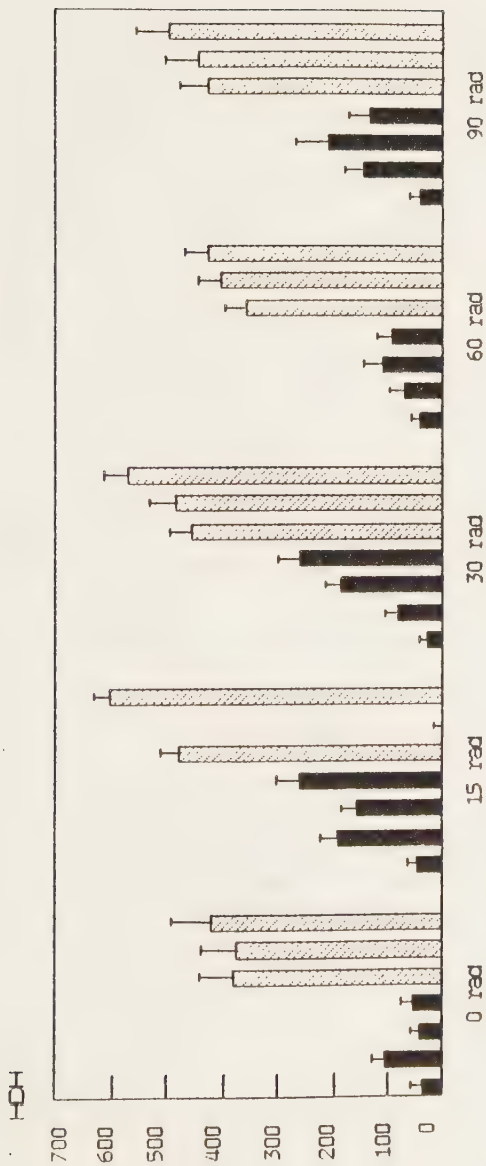


Abb. 2 Säulendiagramm der durchschnittlichen Lernleistung für den FR-Test am Tag mit den vier Lernstufen (FR 2, FR 4, FR 6, FR 8) und den drei anschließenden Acquisitionsitzungen (FR 8). Die Leistung wird durch die Summe der Hebeldrücke im Heilen (HCH) beschrieben. Die Höhe einer Säule entspricht der gemittelten Summe aller HCH einer Versuchsgruppe pro Testsituation. Die Reihenfolge der Säulen richtet sich, von links beginnend, nach dem Schema des Versuchsprogramms. Die Bestrahlungsdosen der einzelnen Versuchsgruppen werden auf der Abszisse angegeben.

■ - Acquisitionsitzungen, die vom letzten FR-Testschnitt durch ein Wochenende getrennt sind.

┆ - Mittlerer Fehler

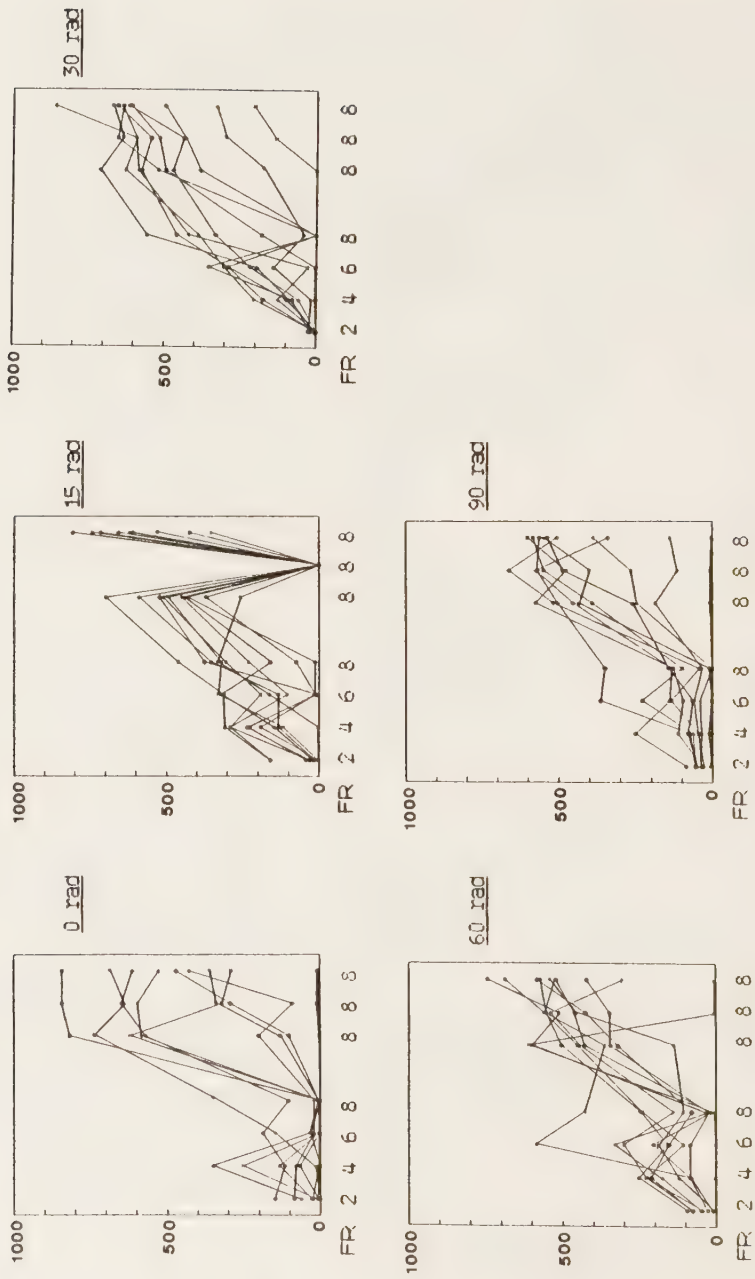


Abb. 8

Darstellung der individuellen Lernleistung der Gruppenmitglieder in den vier Lernstufen des FR - Tests am Tag (FR 2, FR 4, FR 6, FR 8) und den drei Acquisitionsitzungen (FR 8).
 Als Maß für die Leistung wird die Summe der Hebelarücke im Hellen (H-H) pro Versuchssitzung angegeben.

3.3 Differential Reinforcement of High rate (DRH) - Test

3.3.1 Berechnung der DRH - Lernleistung

Bei den Anforderungen des DRH - Programms spielt das vorhandene Aktivitätspotential ebenfalls eine große Rolle. Da die Tiere aber innerhalb eines begrenzten Zeitabschnitts eine bestimmte Anzahl von Reaktionen zeigen müssen, um eine Belohnung zu erhalten, ist eine erhöhte Aktivität für die Steigerung der Anzahl der Futterpillen nur dann sinnvoll, wenn sie mit der geforderten Schnelligkeit der jeweiligen Lernstufe übereinstimmt.

Die Leistung der Tiere wird für die einzelnen Lernstufen des DRH - Tests nach folgender Formel berechnet:

$$\text{DRH - Leistung in \%} = \frac{a \times c}{b} \times 100$$

a = Anzahl der erhaltenen Belohnungen

b = Anzahl der Hebeldrücke während der Hebelphasen (HDH)

c = Anzahl der für die jeweilige Lernstufe geforderten Hebeldrücke

Die DRH - Verhaltensleistung wird damit nicht mehr nur durch die tatsächliche Anzahl der Reaktionen beschrieben, wie im FR - Test, sondern durch einen Ausdruck für den Anteil der richtigen Hebeldrücke an der Gesamtaktivität. Auf diese Weise lassen sich die Ergebnisse der Testsitzungen mit unterschiedlichen Anforderungen miteinander vergleichen.

3.3.2 DRH - Verhaltensleistung, Gruppenergebnisse

Nach der DRH - Formel (siehe 3.3.1.) wurde für jedes Tier die Verhaltensleistung pro Versuchssitzung berechnet. In dem Säulendiagramm der Abb.9 sind die durchschnittlichen Werte einer Dosierungsgruppe für die Lernstufen des DRH - Tests (DRH 2/1, 4/2, 8/4) und die drei anschließenden Akquisitionssitzungen (DRH 8/4) in Prozent dargestellt. Die Veränderungen in der durchschnittlich erreichten Lernleistung während des gesamten DRH - Programms zeigen bei allen Gruppen

einen ähnlichen Verlauf.

In den ersten beiden Lernstufen des Tests (2/1, 4/2) wird von allen Bestrahlungsgruppen ein Wert von über 50 % erreicht. Bei der 90 rad Gruppe liegt der erste Wert sogar im Bereich von 80 %. In der letzten Stufe (8/4) fallen die Leistungen bei allen Gruppen deutlich ab. Bei einem Vergleich der Veränderungen des Leistungsniveaus von DRH 2/1 zu DRH 8/4 innerhalb einer Gruppe fällt auf, daß sich diese Werte bei der Kontrollgruppe kaum unterscheiden, während sie bei den bestrahlten Tieren signifikant voneinander abweichen. Eine Dosisabhängigkeit dieses Leistungsabfalls läßt sich jedoch nicht nachweisen.

Die Akquisition (nach viertägiger Pause) beginnen die Tiere zum Teil mit dem gleichen, oder einem etwas niedrigerem prozentualen Anteil an richtigen Hebeldrücken, verglichen mit der letzten DRH - Sitzung. In ihrem Verlauf steigt die Höhe der Säulen wieder an, ohne jedoch die Ausgangswerte der ersten DRH - Stufe zu erreichen. Bei der 90 rad Gruppe fällt die Leistung in der dritten Akquisitionssitzung wieder ab.

3.3.3 DRH - Verhaltensleistung, Individuelle Ergebnisse

Entsprechend dem FR - Test werden in Abb. 10 die individuellen Verhaltensleistungen der Gruppenmitglieder für alle Versuchssitzungen des DRH - Programms gezeigt. Die Leistung entspricht dem nach der DRH - Formel berechneten Wert und wird in Prozent angegeben. Durch die Größe des mittleren Fehlers, der in das Säulendiagramm der Abb.9 für jede Gruppe und Versuchssitzung eingetragen ist, werden bereits starke Abweichungen der Einzelwerte vom Gruppendurchschnitt angedeutet. Deshalb treten die unter 3.3.2 für die verschiedenen Lernstufen beschriebenen charakteristischen Veränderungen des Leistungsniveaus in dieser Darstellung nicht sehr deutlich hervor.

In der DRH - Stufe 2/1 liegen zwar für die mit 15 -, 30 - und 90 rad bestrahlten Dosisgruppen die einzelnen Werte für die Leistung noch sehr eng beieinander, streuen aber im Verlauf des Testprogramms zum Teil zwischen 0% und 80 %. Das Kurvendiagramm der Kontrollgruppe dagegen wirkt ab der DRH - Stufe 8/4 sehr einheitlich. Dieser Eindruck entsteht vor allem dadurch, daß vier

Gruppenmitglieder kontinuierlich ein Niveau von 80 % einhalten können, während die übrigen Tiere sehr wenige oder gar keine belohnten Reaktionen zeigen. Das richtige Verhalten dieser vier Tiere kommt in der Gruppendarstellung nicht zur Geltung. Auch bei einigen Tieren der 60 rad Gruppe bewegen sich die Leistungen ab DRH 8/4 auf gleichbleibender oder ansteigender Ebene, die individuellen Kurvenverläufe verteilen sich jedoch auf den Bereich zwischen 40 % und 90 %.

Bei diesem Testprogramm ist das Verhalten der Tiere größtenteils so unterschiedlich, daß die Werte schwer miteinander verglichen werden können. Betrachtet man aber die Anzahl der Tiere, die über den ganzen DRH - Test ein annähernd gleichbleibendes oder ansteigendes Lernverhalten zeigen, schneiden die 60 rad - und die Kontrollgruppe relativ gut ab.

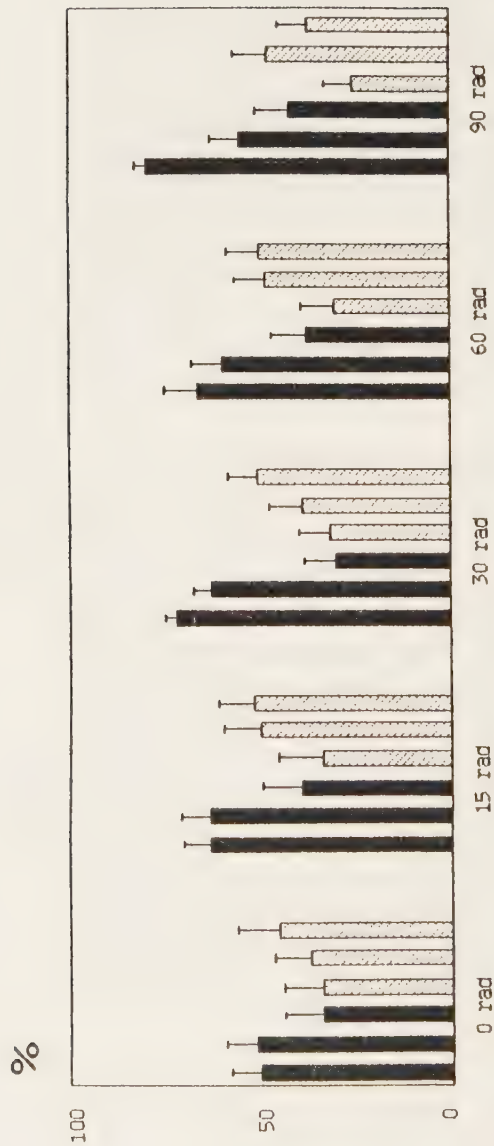


Abb. 9

Säulendiagramm der durchschnittlichen Lernleistung der verschiedenen Dosisgruppen im DRH - Test mit den drei Lernstufen (DRH 2/1, 4/2, 8/4) und den drei anschließenden Akquisitionssitzungen (DRH 8/4). Die Leistung (in %) ist ein Maß für den prozentualen Anteil belohnter Hebelrücke an der Gesamtaktivität der Tiere während der hellen Phasen einer Versuchssitzung. Sie wird nach der unter 3.3.1 beschriebenen Formel berechnet und in Prozent angegeben.

Die Reihenfolge der Säulen entspricht dem Ablauf des DRH - Testprogramms. Die Gruppen werden durch die entsprechenden Dosisangaben bezeichnet.

□ = Akquisitionssitzungen, die unmittelbar DRH - Testschritt durch ein wachsende getrennt sind.

T = Mittlerer Fehler

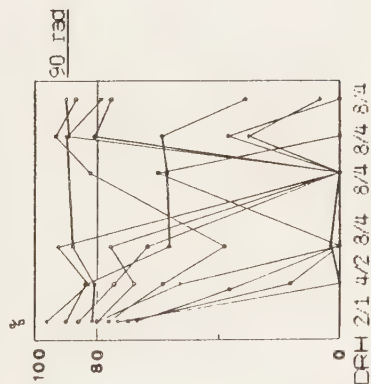
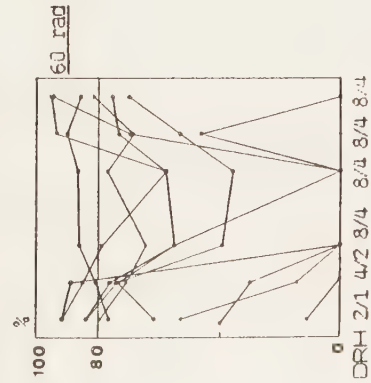
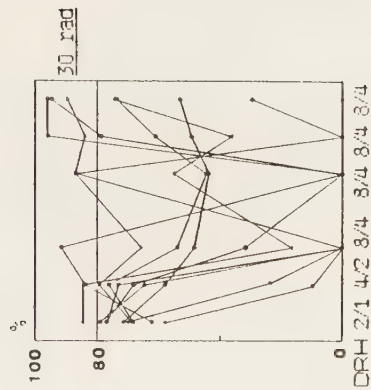
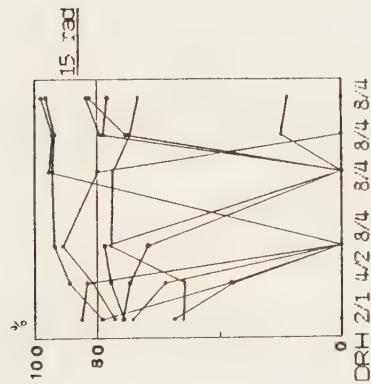
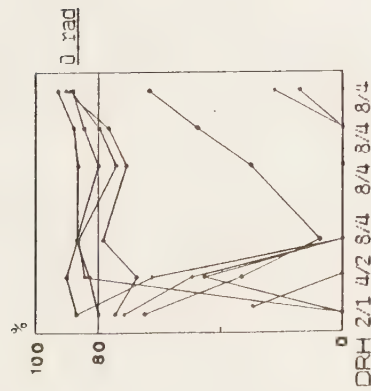


Abb. 10

Darstellung der individuellen Lernleistung der Gruppenmitglieder in den drei Lernstufen des DRH - Tests (DRH 2/1, 4/2, 8/4) und den drei Acquisitionsitzungen (DRH 8/4). Die Leistung wird in Prozent ausgedrückt und nach der unter 3.3.1 beschriebenen Formel berechnet.

3.4. Differential Reinforcement of Low rate (DRL) – Test

3.4.1 Berechnung der DRL – Lernleistung

Im Unterschied zu den bereits besprochenen Lernprogrammen FR und DRH, wird im DRL – Test eine geringe Häufigkeit der Verhaltensreaktionen bestärkt. Die Tiere müssen in der Reihenfolge der einzelnen DRL – Lernstufen immer längere Pausen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hebeldrücken abwarten, um optimal belohnt zu werden. Die Anzahl der Belohnungen wird durch zu häufige Hebeldrücke eher vermindert als erhöht.

Die Leistung der Versuchstiere wird für die einzelnen Sitzungen des DRL – Tests nach folgender Formel berechnet:

$$\text{DRL – Leistung} = \frac{a}{b} \times 100$$

a – Anzahl der erhaltenen Belohnungen

b – Anzahl der Hebeldrücke während der Hellphasen (HDH)

Der Zeitfaktor muß bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt werden, da die Tiere von vornherein nur für die Hebeldrücke belohnt werden, die nach Beendigung des festgelegten Zeitabschnitts registriert werden.

3.4.2 DRL – Verhaltenleistung, Gruppenergebnisse

Die nach der DRL – Formel (siehe 3.4.1.) errechneten individuellen Prozentangaben wurden für jede Dosierungsgruppe in einem durchschnittlichen Wert zusammengefaßt und in dem Diagramm der Abb.11 dargestellt. Die Reihenfolge der Säulen entspricht der zeitlichen Folge der Lernstufen des DRL – Tests (DRL 1/1, 1/2, 1/4) und der drei Acquisitonssitzungen (DRL 1/4). Die Veränderungen in der Höhe der einzelnen Säulen während des gesamten Testprogramms verlaufen auch hier bei allen Versuchsgruppen nach dem gleichen Muster. Der mittlere Fehler ist jedoch im Vergleich zu den bereits besprochenen Diagrammen des FR und DRH – Tests insgesamt kleiner.

In den ersten beiden Lernstufen des Tests (DRL 1/1, 1/2) werden von allen Gruppen Werte zwischen 80 % und 90 % erreicht. Der Leistungsabfall in der nächsten

Lernstufe (DRL 1/4) auf einen Bereich von 20 % bis 30 % fällt dadurch besonders auf. Eine Ausnahme bilden die Tiere der 60 rad Gruppe, die auch in der DRL - Stufe 1/4 eine durchschnittliche Leistung von 50 % erreicht haben. Nach einer Pause von vier Tagen stiegen bei allen Versuchsgruppen die Werte in der ersten Acquisititionssitzung wieder an (zwischen 50 und 70 %). Im Verlauf der Acquisitition zeigt sich jedoch im Unterschied zum FR und DRH - Test keine kontinuierliche Verbesserung der Leistung. Wiederum ist bei der 60 rad Gruppe der Wert für die dritte Testsitzung am höchsten, aber bei einem Vergleich der Gesamtergebnisse des DRL - Programms ist diese Gruppe nicht signifikant besser.

3.4.3 DRL - Verhaltensleistung, individuelle Ergebnisse

Der kleine mittlere Fehler in der Gruppendarstellung erklärt sich durch die Einzeldarstellungen der Abb.12 mit nur geringen Verhaltensabweichungen innerhalb einer Versuchsgruppe. Die Dynamik der Leistungsänderungen zwischen den Lernstufen des DRL - Tests, die in der Gruppendarstellung bereits deutlich wurde, wiederholt sich nun in den Kurvendarstellungen der verschiedenen Dosisgruppen. Diese Bewegung ist innerhalb der 90 rad Gruppe am einheitlichsten.

Im Vergleich zu den Ergebnissen des DRH - Tests geht aus Abb.11 und 12 hervor, daß die Tiere mit der Art der Anforderungen des DRL - Programms besser zurechtkamen.

Für eine Aussage bezüglich einer Strahlenwirkung auf das Verhalten im DRL - Test lassen sich aus dieser Darstellung keine Hinweise entnehmen.

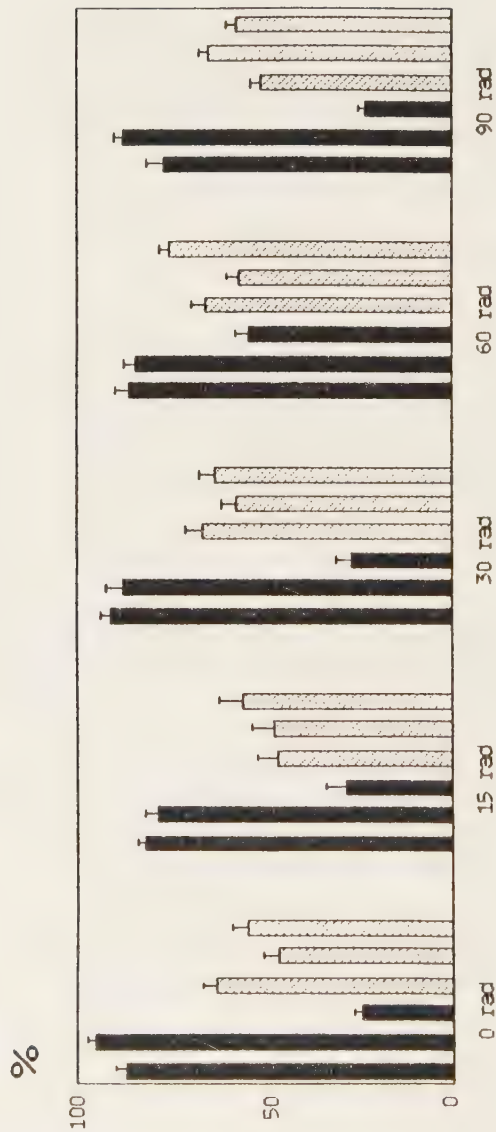


Abb. 11

Säulendiagramm der durchschnittlichen Lernleistung der verschiedenen Dosierungsgruppen im DRL - Test mit den drei Lernstufen (DRL 1/1, 1/2, 1/4) und den drei anschließenden Acquisitionsitzungen (DRL 1/4). Der Wert für die Leistung entspricht dem prozentualen Anteil belohnter Hebeldrücke an der Summe der gesamten Hebeldrücke während der hellen Phasen einer Versuchssitzung. Berechnet wird die Leistung nach der unter 3.4.1 beschriebenen Formel.

Die Reihenfolge der Säulen entspricht dem zeitlichen Ablauf des DRL - Testprogramms. Die Gruppen werden durch die entsprechenden Dosierungsangaben bezeichnet.

□ - Acquisitionsitzungen, die vom letzten DRL - Testschritt durch ein wachsendes getrennt sind.

T - Mittlerer Fehler

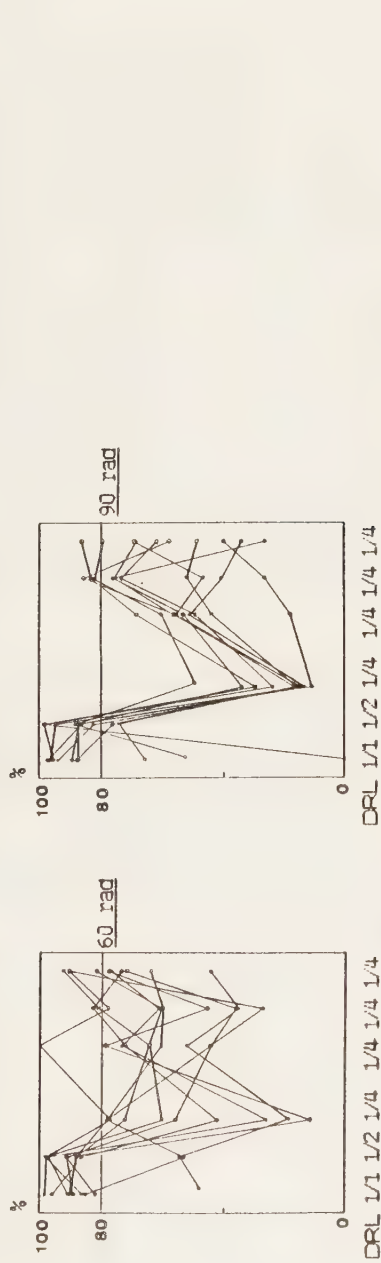
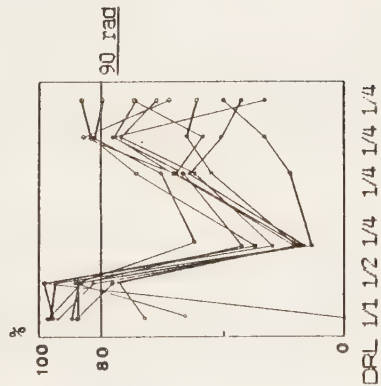
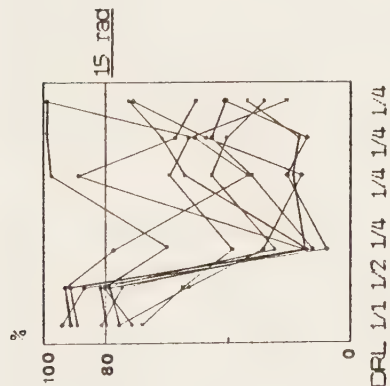
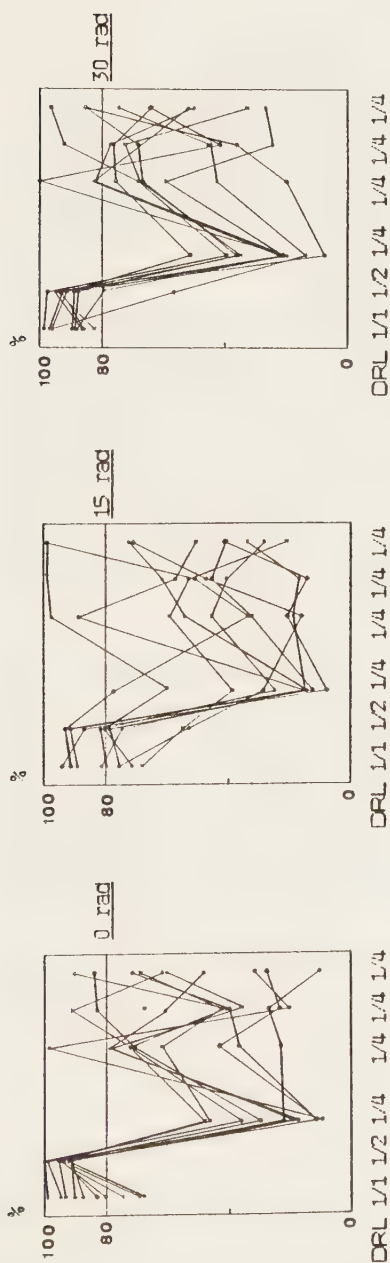


Abb.12

Darstellung der individuellen Lernleistung der Gruppenmitglieder in den drei Lernstufen des DRL - Tests (DRL 1/1, 1/2, 1/4) und den drei Acquisitionsitzungen (DRL 1/4). Die Leistung wird in Prozent ausgedrückt und nach der unter 3.4.1 beschriebenen Formel berechnet.

3.5. Gewichtsverlauf während der Verhaltensuntersuchungen

Wie unter 2.3.2 bereits beschrieben, wurde die Motivation während der Verhaltensuntersuchungen durch Nahrungsentzug erhöht. Da die Versuchstiere jedoch für ihre Hebeldruckaktivität ein bestimmtes Maß an Kraft benötigen, sollten sie während der Verhaltenstests nicht allzuviel an Gewicht verlieren. Im Rahmen einer fortlaufenden Kontrolle wurden die Tiere vor jeder Testsitzung gewogen.

In der Abb.13 sind für jede Dosierungsgruppe die mittleren Gewichtswerte während der Verhaltensuntersuchungen dargestellt. Der rhythmische Verlauf der Kurven ergibt sich aus dem gleichmäßigen Wechsel zwischen einer Gewichtsabnahme während der Verhaltenstests mit dem 23 - stündigem Futterentzug vor jeder Sitzung, und einer entsprechenden Zunahme nach dem versuchsfreien Wochenende. Diese Schwankungen sind bei der 90 R Gruppe am deutlichsten ausgeprägt. Vereinzelt können aber auch gegenläufige Bewegungen registriert werden. Die Tiere der 15 R Gruppe zum Beispiel, die das Vortraining mit einem vergleichsweise niedrigen Gewicht begonnen hatten, nehmen bis zur letzten Sitzung des FR - Tests deutlich zu.

Als ergänzende Bezugspunkte wurden in Abb.13 durchschnittliche Gewichtswerte einer zweiten Kontrollgruppe eingetragen, die ebenfalls schelminbestrahlt wurden, aber nicht an den Verhaltenstests teilgenommen hatten. Diese Kurve verläuft über den abgebildeten Zeitraum von acht Wochen leicht ansteigend, während die Tiere der Versuchsgruppen bestenfalls ihr Körpergewicht aufrecht erhalten konnten. Ab dem DRL - Test erreichen die Kontrolltiere etwas höhere Werte als die restlichen Versuchsgruppen, deren durchschnittliche Gewichtskurven nun ziemlich nahe beieinander liegen.

Lediglich bei der 90 rad Gruppe betrug die Gewichtsabnahme zwischen Anfang und Ende des Hauptversuchs einen Wert von 30 g.

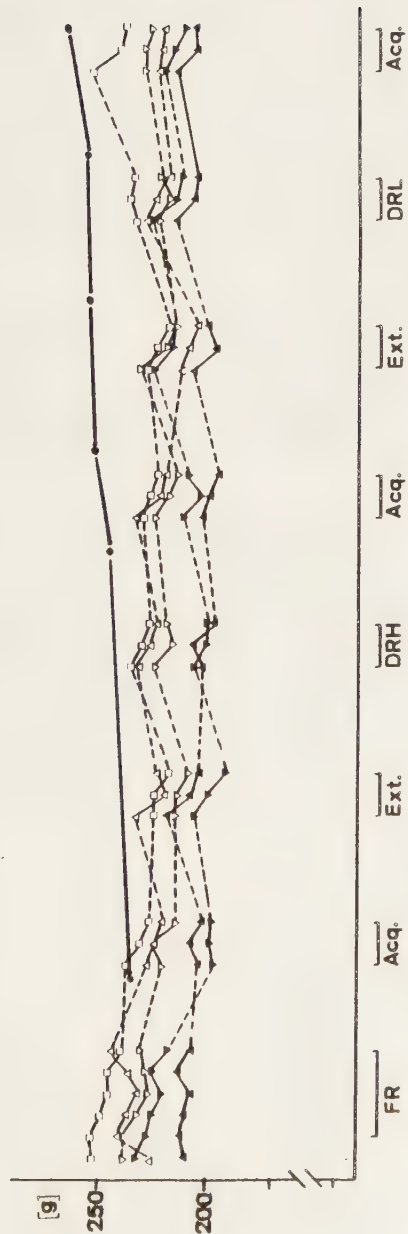


Abb. 13

Gewichtsverlauf der Versuchstiere während der Zeit der Verhaltensuntersuchungen.

Die Tiere wurden immer vor Beginn der jeweiligen Testsituation gewogen. Der auf der Ordinate angegebene Wert entspricht dem durchschnittlichen Gewicht einer Versuchsgruppe. Auf der Abszisse sind die verschiedenen Perioden der Verhaltentests eingetragen, die jeweils durch ein Wochenende voneinander getrennt sind (gestrichelte Linie).

□ = 0 rad △ = 15 rad ▽ = 30 rad ▲ = 60 rad ▼ = 90 rad

● = 0 rad (diese Tiere waren nicht in den Verhaltentests)

3.5.1 Abweichungen im Gewicht der bestrahlten Tiere von den Kontrolltieren

Die Kurven der Abb.13 verlaufen zwar mit einem ähnlichen Rhythmus, sind aber auf der Ordinate parallel gegeneinander verschoben. Um das Ausmaß dieser Differenzbeträge zu verdeutlichen, werden in Abb.14 für alle Testsitzen die Abweichungen der durchschnittlichen Gewichtswerte der bestrahlten Tiere von den entsprechenden Werten der Kontrolltieren für alle Testsitzen dargestellt. In diesen Diagrammen sind die Werte der schelmbestrahlten Tiere in der Nulllinie enthalten, und die hiervon abweichenden Werte der bestrahlten Tiere werden auf der Ordinate in Gramm angegeben.

Um einen Einfluß der Testbedingungen auf die Gewichtsveränderungen beurteilen zu können, werden zusätzlich für jede Dosisgruppe einige Werte aus der Zeit vor den Verhaltensuntersuchungen eingetragen. Obwohl das mittlere Gewicht der Kontrollgruppe, der 15 -, 30 - und 90 rad Gruppe nahezu identisch war (siehe Abb. 6), sind die Tiere der bestrahlten Gruppen ab Beginn der Verhaltenstests eher leichter als die Kontrollen.

Bei einem Vergleich zwischen den verschiedenen Dosisgruppen welchen aber nur die Tiere der 60 - und der 90 rad Gruppe in ihrem Mittelwert signifikant von der Nulllinie ab. Die Werte der 60 rad Gruppe liegen bereits seit dem Zeitpunkt des Absetzens deutlich unter der Norm, weisen aber während des Hauptversuchs keine besonderen Abweichungen oder Schwankungen auf. Bei der 90 rad Gruppe dagegen zeigt sich ein strahlenbedingter Einfluß auf die Erhaltung des Körpergewichts während der Versuchsbedingungen, der zum Beispiel bei der vergleichenden Betrachtung des Leistungsverhaltens der Dosisgruppen nicht deutlich wurde.

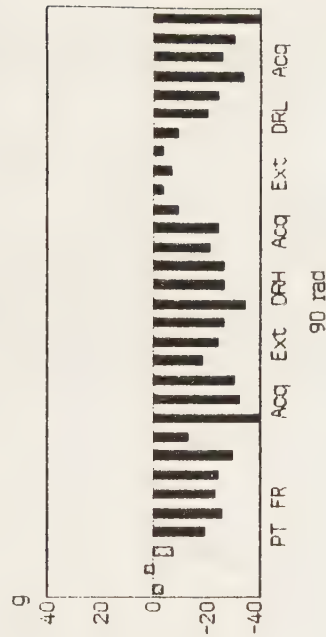
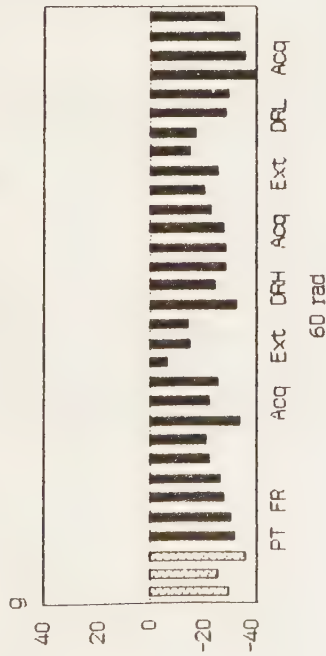
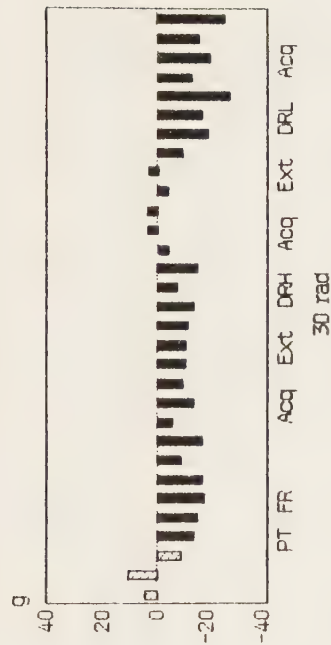
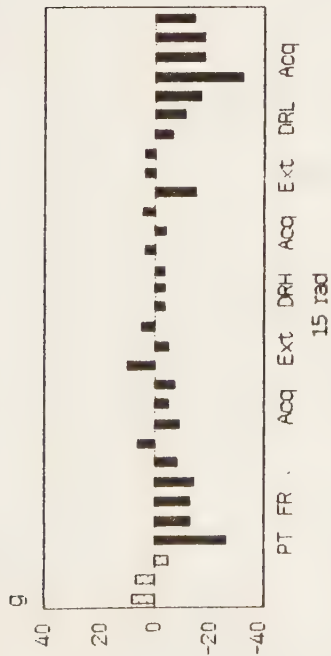


Abb.14

Dargestellt werden die Abweichungen der durchschnittlichen Gewichtswerte der bestrahlten Tiere von den Kontrollen über den Verlauf des gesamten Hauptversuchs.

Die Werte der Kontrollgruppe sind in der Nulllinie enthalten.

Die Höhe der Balken gibt den Differenzbetrag in Gramm an.

▨ = Gewichtsabweichungen vor Beginn der Verhaltensuntersuchungen

3.6 Aktivitätsverlauf

Bei den drei Testprogrammen des Hauptversuchs hat das Aktivitätsniveau der Tiere einen unterschiedlichen Einfluß auf die Anzahl der bestärkten Wirkreaktionen.

Beim FR - Test kann die Summe der Hebeldrücke während der Hell - Phasen direkt mit der Leistung verglichen werden.

Beim DRH - Test kann eine gestiegene Aktivität die Anzahl der Belohnungen erhöhen, auch wenn das Prinzip der jeweiligen Lernstufe nicht genau erkannt wurde, vorausgesetzt die Hebeldrücke folgen schnell genug hintereinander. Ebenso kann eine vermehrte Anzahl von Belohnungen, die durch einen tatsächlichen Lernerfolg erhalten wurden, die Aktivität der Tiere erhöhen.

Beim DRL - Test dagegen beeinträchtigt eine gestiegene Aktivität eher den Erfolg, vor allem wenn längere Pausen eingehalten werden sollen.

Um zu verdeutlichen, in welchem Ausmaß die Lernleistung der Tiere von ihrer motorischen Aktivität beeinflusst wird, wurde in Abb.15 der Aktivitätsverlauf über alle Versuchssitzungen dargestellt. Da die Hebeldruckaktivität hier nur im Zusammenhang mit den jeweiligen Testprogrammen registriert wurde, kann sie nicht losgelöst vom Bestärkungsschema betrachtet werden. Als Maß für die Aktivität gilt also die Anzahl der Hebeldrücke während der Hellphasen (HDH) in jeder Testsitzung.

Die Kurven aller Versuchsgruppen ergeben mit ihren Schwankungen für jedes Testprogramm ein charakteristisches Bild.

Die für den FR - Test eingetragenen Werte stellen eine Wiederholung des Säulendiagramms in Abb.7 dar.

Die Aktivitätsschwankungen während des DRH - Tests verlaufen für die 0 - , 15 - und 30 rad Gruppe parallel zueinander. Die Anzahl der HDH nimmt bei der DRH - Stufe 4/2 den Anforderungen entsprechend zu, verringert sich aber bei DRH 8/4 wieder. Diese Ergebnisse stimmen mit den Änderungen im Leistungsverhalten (siehe Abb.9) überein. Ein entsprechender Vergleich für die 60 - und 90 rad Gruppe zeigt, daß ein Anstieg in der Aktivität nicht unbedingt eine Steigerung der

Lernleistung bedingt. Obwohl in der DRH - Stufe 8/4 die Summe der HDH in beiden Gruppen ansteigt, fallen die prozentualen Anteile der Leistung ab. Bei der Akquisition entsprechen die Aktivitätskurven in ihrer Dynamik bei allen Gruppen dem Verlauf der Leistung.

Für den DRL - Test verhält sich die Summe der HDH umgekehrt proportional zu den in Abb.11 beschriebenen Leistungsangaben. Am deutlichsten wird dieser Zusammenhang für die 60 rad Gruppe in der DRL - Sitzung 1/4. Eine im Vergleich mit den anderen Gruppen deutlich geringere Aktivität kommt hier einer signifikanten Leistungserhöhung gleich.

Um für alle Gruppen eine relativ einheitliche Ausgangssituation für das jeweils nächste Testprogramm zu schaffen, sollte das bereits gelernte Verhaltensmuster mittels der Extinktionssitzungen wieder abgeschwächt werden. Da die Tiere in diesen Versuchssitzungen von vornherein keine Belohnungen erhalten konnten, nahm die Hebeldruckaktivität während der Extinktion bei allen Versuchsgruppen deutlich ab. Gruppenspezifische Abweichungen sind dabei nicht zu erkennen.

Insgesamt fällt bei einer allgemeinen Betrachtung der Aktivitätskurven auf, daß die Durchschnittswerte der 60 rad - und der Kontrollgruppe vorwiegend im unteren Bereich der Gesamtdarstellung liegen.

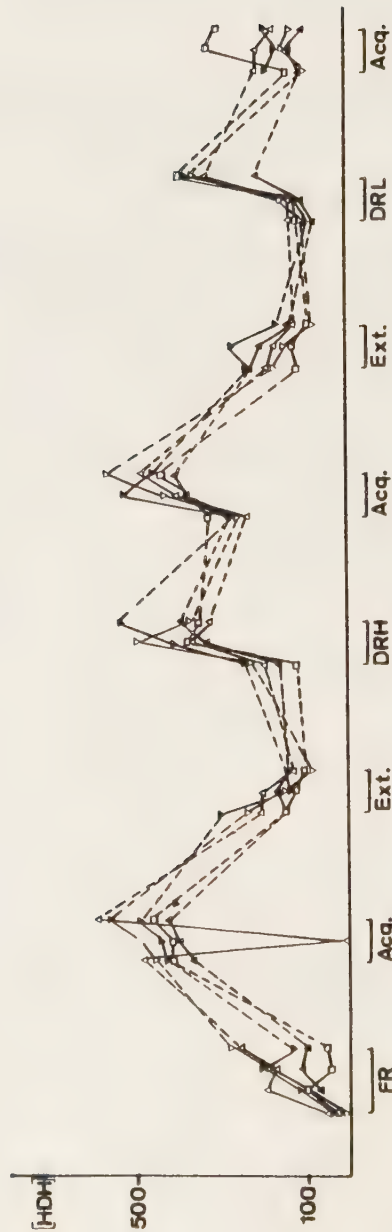


Abb. 15

Graphische Darstellung der Aktivitätsveränderungen der verschiedenen Dosierungsgruppen in den einzelnen Testsituationen des Hauptversuchs. Das Maß für die Aktivität einer Versuchsgruppe entspricht der mittleren Summe aller Hebeldrücke während der hellen Phasen (HCH) einer Sitzung. Auf der Abszisse sind die verschiedenen Perioden der Verhaltenstests eingetragen, die jeweils durch ein wachsende (gestrichelte Linie) voneinander getrennt sind.

□ = 0 rad Δ = 15 rad ▽ = 30 rad ▲ = 60 rad ▼ = 90 rad

3.7 Hell - Dunkel Diskriminierung

Da jede Testsitzung in beleuchtete und unbeleuchtete Abschnitte unterteilt ist, die sich alle fünf Minuten abwechseln, werden die Tiere neben den eigentlichen Testprogrammen in jeder Versuchssitzung mit einer zusätzlichen, für alle Lernstufen gleichbleibenden Aufgabenstellung konfrontiert. Es werden aber grundsätzlich nur die Hebeldrücke in den hellen Phasen belohnt. Die Reaktionen im dunklen werden als falsch gewertet, auch wenn sie der Anforderung der jeweiligen Lernstufe entsprochen hätten.

Die Diskriminationsleistung zwischen den hellen und dunklen Phasen einer Testsitzung wird in Abb.16 für alle Lernprogramme durch den prozentualen Anteil von falschen Hebeldrücken beschrieben und nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Diskriminierung in \%} = \frac{a}{b} \times 100$$

a = Anzahl der Hebeldrücke im Dunkeln (HDD)

b = Anzahl der Hebeldrücke im Hellen (HDH)

Für jede Dosierungsgruppe werden die durchschnittlich erreichten Werte während der einzelnen Versuchssitzungen in einem Diagramm zusammengestellt. Die Höhe der Säulen entspricht dem prozentualen Wert der Diskriminationsleistung. Je niedriger die Zahlenangaben sind, desto besser konnten sich die Tiere dieser zusätzlichen Forderungen anpassen. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß der durchschnittliche Wert einer Versuchsgruppe durch Einzelergebnisse von Tieren, die während einer ganzen Versuchssitzung kaum den Hebel betätigten, positiv verfälscht werden kann. Wenn ein Tier zum Beispiel innerhalb einer Lernstufe im Hellen einmal, und im Dunkeln überhaupt nicht auf den Hebel gedrückt hat, ergibt sich für die Diskriminationsleistung ein Wert von 0%.

Da in jeder Testsitzung von den Versuchstieren die Beachtung dieser Hell - Dunkel Unterscheidung verlangt wurde, sollten alle allmählich immer besser werden. Als Ausdruck eines Lernerfolgs müßten die Balken bis zum Ende des Hauptversuchs

Immer niedriger werden. Dieser Trend ist aber bei den einzelnen Dosisgruppen unterschiedlich ausgeprägt. Am deutlichsten wird er bei der 15 rad Gruppe, auch wenn die tatsächlichen Werte für die Diskriminierung zum Teil sehr schlecht sind. Ebenfalls deutlich wird dieser absteigende Trend bei der 30 - und 90 rad Gruppe. Insgesamt ist aber bei allen Gruppen der Anteil der falschen Reaktionen während der Acquisition des DRL - Programms am geringsten.

Bei einer Betrachtung der gesamten Diskriminationsleistung über alle Versuchssitzungen schneiden die Tiere der 90 rad Gruppe recht gut ab. Verglichen mit den anderen Gruppen weisen die Werte für den mittleren Fehler hier keine so großen Schwankungen auf.

Neben dem allgemeinen abnehmenden Trend fällt auch für einzelne Testprogramme eine stufenförmige Abnahme der Säulenhöhe auf.

Bei einem Vergleich der Diskriminationsleistung im FR - Test grenzen sich die Tiere der Kontrollgruppe mit ihren niedrigen Werten deutlich von den anderen Gruppen ab.

Hell - Dunkel Diskriminierung

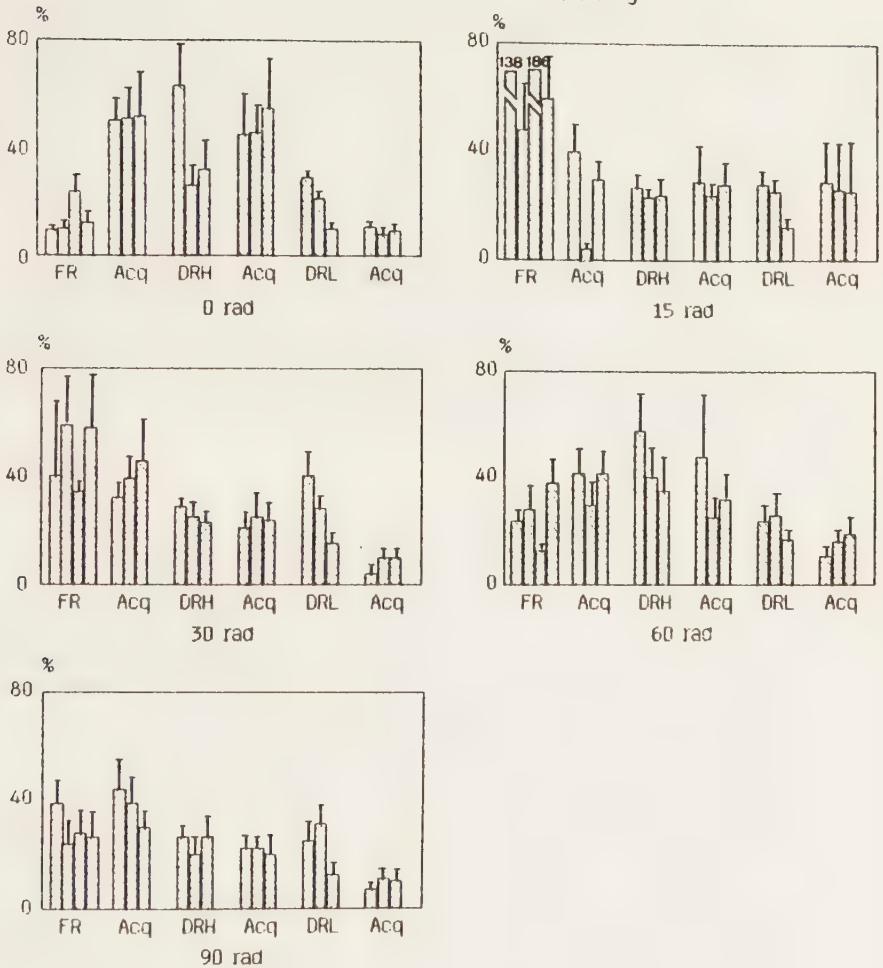


Abb.16

Nach Dosisgruppen geordnete Darstellung der Hell - Dunkel Diskriminierung über den Verlauf des gesamten Hauptversuchs.

Als Maß für die Fähigkeit zur Diskriminierung gilt der prozentuale Anteil der Hebeldrücke im Dunkeln bezogen auf die Gesamtaktivität der Tiere in den beleuchteten Phasen einer Testsitzung ($\frac{HDD}{HDH} \times 100$).

Die Balkenhöhe entspricht dem Durchschnittswert einer Versuchsgruppe.

I - Mittlerer Fehler

3.8. Interresponse Intervals (IRIs)

In den vorhergehenden Abschnitten wurden für die Besprechung der Ergebnisse nur die Endsummen der spezifischen Daten einer Testsitzung verwendet. Durch die Erfassung der Interresponse Intervals (IRIs) können Daten über die Zusammensetzung der Aktivität während einer Versuchssitzung gewonnen werden. Bei dieser Art der Auswertung wird jeweils die Zeit, die zwischen aufeinanderfolgenden Reaktionen liegt aufgezeichnet. Diese Zeitabschnitte werden der Größe nach geordnet und verschiedenen Intervallklassen zugeteilt.

In Versuchsbesprechungen von Burt (11) und Weiss (78) wurde darauf hingewiesen, daß sich auf diese Weise Verhaltensunterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Versuchstieren beschreiben ließen, die bei einer Darstellung der summarischen Daten nicht signifikant waren. Eine Beeinträchtigung der Reaktionsweisen ließ sich zum Beispiel daran erkennen, daß die Verteilung der IRIs auf die Intervallklassen verändert war.

3.8.1 Histogrammdarstellung

Die Zuordnung der IRIs auf die Intervallklassen erfolgte nach folgendem Schema:

In der ersten Klasse werden alle Zeitintervalle bis zu einer Größe von 0.05 sec. zusammengefaßt, in der zweiten alle Intervalle von 0.05 bis 0.1 sec.. Die Breite der nächsten und weiteren Intervallklassen entspricht immer dem jeweils doppelten Wert der vorangehenden. Insgesamt werden 16 Intervallklassen gebildet, die somit einen Bereich von 0.05 Sekunden bis 27 Minuten umfassen.

(0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12, 25, 51, 102, 204, 409, 819, 1639 sec.)

Die Verteilung der IRIs innerhalb einer Versuchssitzung kann in der Form eines Histogramms dargestellt werden und zeigt für jeden Testschritt ein charakteristisches Bild. Um die Darstellung übersichtlicher zu gestalten, ist in jedem Histogramm die Intervallklasse von 1.6 sec. mit einem Punkt markiert. Die Höhe der einzelnen Balken entspricht der durchschnittlichen Häufigkeit, mit der eine Intervallklasse während einer Versuchssitzung in dieser Dosisgruppe vorkommt. In Abb.17 werden zur Veranschaulichung dieser Darstellungsform die

Histogramme der scheltnbestrahlten Kontrollgruppe für die drei Testprogramme FR, DRH und DRL dargestellt.

Bei den Lernstufen des FR - und des DRH - Programms sind die IRIs vermehrt auf die Intervallklassen von 0.2 bis 0.8 sec. verteilt. In diesen Versuchssitzungen äussert sich ein Lernerfolg in der Zunahme der kurzen Intervalle.

Während in den ersten vier Sitzungen des FR - Tests (FR 2 - FR 8) die Gesamtzahl der registrierten Intervalle relativ gering ist, haben die einzelnen Balken ab der Acquisitlon deutlich an Höhe zugenommen, vor allem im Bereich der kleinen Intervallklassen (0.2 - 0.8 sec.). Das Verteilungsmuster der IRIs innerhalb eines Testschritts verhält sich in den drei Acquisitlonsitzungen des FR - Tests annähernd gleich. Im DRH - Test kann bereits ab der Lernstufe 4/2 eine deutliche Zunahme der kurzen Intervalle beobachtet werden. Während der Acquisitlon verschiebt sich die Verteilung der IRIs zu Gunsten der Intervallklassen von 0.1 - und 0.2 sec., deren Balkenhöhe bis zur letzten Acquisitlonsitzung kontinuierlich ansteigen.

In den Lernstufen des DRL - Programms müssen die Tiere zwischen einzelnen Hebeldrücken bestimmte Sperrintervalle einhalten. Entsprechend Prinzip dieser Versuchsanforderungen wurden in den einzelnen Testsitzungen des DRL - Programms vermehrt Intervallklassen ab einer Grösse von 1.6 sec. registriert. Als Ausnahme fällt das Histogramm für die Lernstufe 1/4 auf, in der die IRIs vermehrt auf die Intervallklassen von 0.2 und 0.4 sec verteilt sind. Dieses Bild entspricht in etwa der geringen durchschnittlichen Lernleistung der Kontrollgruppe in der DRL - Lernstufe 1/4 (siehe Abb. 11). Im Verlauf der Acquisitlon, in der die Versuchstiere jeweils ein Pausenintervall von mindestens vier Sekunden einhalten müssen, um belohnt zu werden, nehmen vor allem die Balken der Intervallklassen von 3.2 und 6.4 sec.an Höhe zu.

Bei einem Vergleich der Intervalldarstellungen für die drei Testprogramme (FR, DRH und DRL) werden die unterschiedlichen Verteilungsmuster der IRIs deutlich. Während im FR - und DRH -Test die Intervallklassen, die kleiner als 1.6 sec. sind, deutlich häufiger vorkommen, verschiebt sich im DRL - Test das Maximum der IRIs nach rechts, in den Bereich der Intervallklassen, die grösser als 1.6 sec. sind.

Interresponse Intervals (IRIs) der Kontrollierte

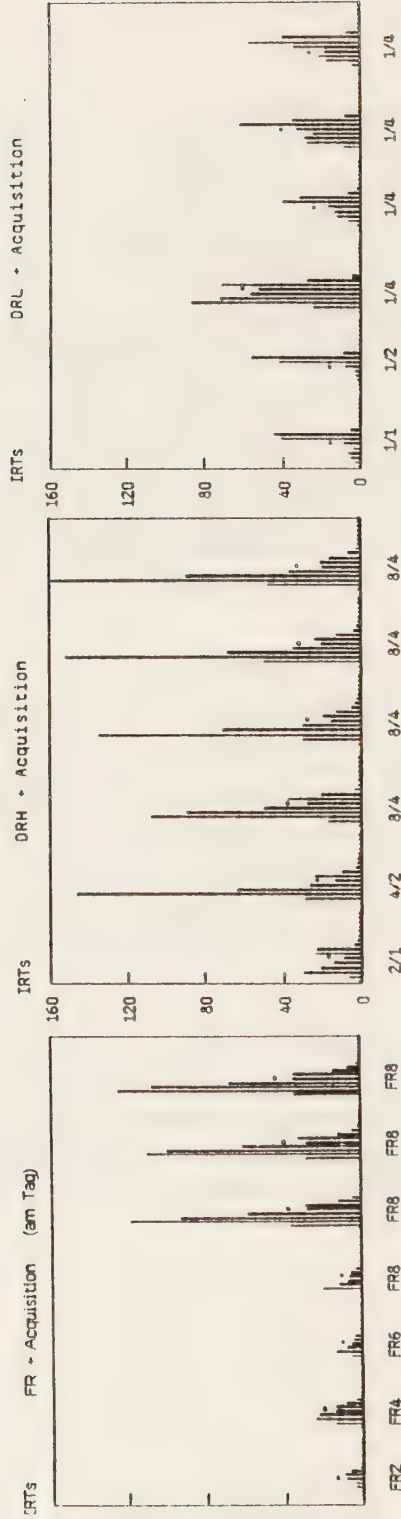


Abb. 17 Histogramm der IRIs der Kontrollgruppe (0 rad) als Beispiel für das Verteilungsmuster der Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden Hebeldrücken in den einzelnen Sitzungen der Tastprogramme FR, DRH und DRL.

Die Abszisse ist für jede Lernstufe in 16 Intervallklassen unterteilt, die von links nach rechts folgendemmaßen angeordnet sind: 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1,6, 3,2, 6,4, 12, 25, 51, 102, 204, 409, 819, 1639 sec.

Die Höhe der Balken entspricht der durchschnittlichen Anzahl der IRIs einer Intervallklasse.

•
| = 1,6 sec.

3.8.2 Tabellarische Darstellung

Da die Information aus den Histogrammen schwer auszuwerten war, wurde versucht, durch die prozentuale Darstellung der Verteilung der IRTs innerhalb einer Versuchssitzung eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu erhalten (siehe Tabelle 2 - 4). Dabei wurde für jede Testsitzung eine bestimmte Anzahl von Intervallklassen zusammengefaßt und die Menge der darin enthaltenen IRTs zur Summe aller Intervalle, die während einer Testsitzung registriert wurden ins Verhältnis gesetzt. In Anlehnung an das charakteristische Verteilungsmuster der IRTs in den Histogrammen der verschiedenen Testsitzungen (siehe Abb. 17) wurden die Intervallklassen für diese Art der Darstellung nach folgendem Schema zusammengefaßt:

Für die einzelnen Versuchssitzungen des FR - Programms wurden jeweils alle IRTs der Intervallklassen von 0.05 - bis 1.6 sec. zusammengezählt und als prozentualer Anteil der Gesamtsumme der IRTs einer Testsitzung dargestellt, für die einzelnen Sitzungen des DRH - Programms wurden alle IRTs der Intervallklassen von 0.05 - bis 0.4 sec. entsprechend dargestellt.

Da im DRL - Programm die Sperrintervalle zwischen zwei Hebeldrücken für jede Testsitzung auf eine bestimmte Größe festgelegt waren, mußte dies bei der prozentualen Darstellung berücksichtigt werden. In der DRL - Stufe 1/1 wird zum Beispiel eine Pause von mindestens einer Sekunde verlangt, deshalb wurden für diesen Testschritt alle Intervalle, die länger als 0.8 sec. sind, zusammengezählt und als prozentualer Anteil dargestellt. Für die DRL - Lernstufe 1/2 gilt dies für alle Intervalle, die länger als 1.6 sec. sind, für die DRL - Lernstufe 1/4 und die drei anschließenden Akquisitionssitzungen gilt dies für alle Intervalle die länger als 3.2 sec. sind.

In den Tabellen 2 - 4 wird für alle Versuchsgruppen und Versuchssitzungen eine bestimmte Anzahl von Intervallklassen als prozentualer Anteil der Gesamtsumme dargestellt. Dabei bedeutet im allgemeinen ein Anstieg der Werte im Verlauf eines Testprogramms eine Verbesserung der Lerneleistung. Im FR - und DRH - Programm unterscheiden sich die Prozentangaben der Versuchsgruppen nicht signifikant voneinander. Allein in der Lernstufe FR 2 fällt für die 60 rad Gruppe ein

deutlich höherer Wert auf.

Im DRL - Programm können bei einem Vergleich der prozentualen Angaben größere Unterschiede zwischen einzelnen Bestrahlungsgruppen beobachtet werden. Die 60 rad Gruppe fällt dabei besonders auf. In der DRL - Lernstufe 1/4 und in den anschließenden Acquisitionssitzungen erreicht diese Gruppe bezüglich der Intervallverteilung signifikant bessere Werte.

Tab.2

	≤ 1.6 s.	≤ 1.6 s.	≤ 1.6 s.	≤ 1.6 s.		≤ 1.6 s.	≤ 1.6 s.	≤ 1.6 s.
0R	46 %	72 %	78 %	81 %		87 %	86 %	87 %
15R	35 %	65 %	79 %	84 %		88 %		88 %
30R	40 %	71 %	79 %	87 %		89 %	88 %	90 %
60R	69 %	61 %	78 %	83 %		85 %	85 %	86 %
90R	42 %	72 %	90 %	82 %		88 %		88 %
	FR 2	FR 4	FR 6	FR 8		FR 8	FR 8	FR 8

Tabelle 2

Interresponse Intervals (IRIs)

Darstellung der prozentualen Häufigkeit bestimmter Intervallklassen für die verschiedenen Lernstufen des FR - Programms und der anschließenden Akquisitionssitzungen.

Für diese tabellarische Darstellungsform wurde die Anzahl der IRIs bestimmter Intervallklassen zu der Gesamtsumme der IRIs einer Versuchssitzung ins Verhältnis gesetzt. In den Tabellen wird der Grenzwert für die jeweiligen Intervallklassen in Sekunden angegeben.

Für die einzelnen Sitzungen des FR - Tests und die drei Akquisitionssitzungen werden alle Intervalle von 0.05 bis 1.6 Sekunden zusammengefaßt und als prozentualer Anteil der Gesamtsumme dargestellt.

Tab.3

	$\leq 0,4$ s.	$\leq 0,4$ s.	$\leq 0,4$ s.	$\leq 0,4$ s.	$\leq 0,4$ s.	$\leq 0,4$ s.
0R	48 %	58 %	60 %	73 %	74 %	75 %
15R	42 %	61 %	72 %	74 %	76 %	76 %
30R	34 %	60 %	66 %	69 %	74 %	79 %
60R	40 %	62 %	72 %	70 %	74 %	77 %
90R	40 %	57 %	72 %	68 %	74 %	72 %
DRH	2/1	4/2	8/4	8/4	8/4	8/4

Tab.4

	$> 0,8$ s.	$> 1,6$ s.	$> 3,2$ s.	$> 3,2$ s.	$> 3,2$ s.	$> 3,2$ s.
0R	88 %	87 %	8 %	31 %	20 %	24 %
15R	85 %	73 %	11 %	18 %	20 %	27 %
30R	93 %	79 %	11 %	32 %	31 %	34 %
60R	84 %	80 %	27 %	48 %	36 %	52 %
90R	89 %	80 %	9 %	31 %	36 %	29 %
DRL	1/1	1/2	1/4	1/4	1/4	1/4

Tabelle 3

Interresponse Intervals (IRIs)

Für den DRH - Test und die drei anschließenden Acquisitonssitzungen werden alle Intervalle von 0,05 bis 0,4 sec. zusammengefaßt und als prozentualer Anteil der Gesamtsumme der IRIs einer Versuchssitzung dargestellt.

Tabelle 4

Interresponse Intervals (IRIs)

Für die Lernstufe DRL 1/1 werden die Intervalle zusammengefaßt, die größer als 0,8 Sekunden sind, für DRL 1/2 alle Intervalle die größer als 1,6 Sekunden sind. Für DRL 1/4 und die drei anschließenden Acquisitonssitzungen werden alle Intervalle, die größer als 3,2 sec. sind, zusammengefaßt und als prozentualer Anteil der Gesamtsumme dargestellt.

3.9. Tageszeitabhängigkeit des Verhaltens

Es ist bekannt, daß Ratten im allgemeinen in der Nacht am aktivsten sind. Während ein Großteil der Verhaltenstests am Tag durchgeführt wurde, hatten die Tiere im FR - Test die Möglichkeit, sich im Rahmen des erweiterten vorbereitenden Trainings sowohl in der Nacht als auch am Tag an die Anforderungen des jeweiligen Lernprogramms zu gewöhnen. An Hand der Verhaltensleistung im FR - Test und der zusätzlich geforderten Hell - Dunkel Diskriminierung soll der Einfluß des Testzeitpunkts auf das Verhalten der Versuchstiere untersucht werden. Bei dem Vergleich der unterschiedlichen Hebeldruckaktivität in den Tag - und Nachtsitzungen muß berücksichtigt werden, daß den Tieren während der Nacht (10 x 30 min.) längere Hellphasen als am Tag (3 x 5 min.) zur Verfügung standen.

3.9.1 FR - Test (Nacht)

In Abb.19 wird das Aktivitätsverhalten der Tiere in den einzelnen Sitzungen des FR - Test dargestellt, die in der Nacht abgehalten wurden. Abb. 19 a zeigt die durchschnittliche Gruppenleistung für die vier Lernstufen FR 2, FR 4, FR 6, FR 8. Bei dem FR - Test in der Nacht fanden keine Akquisitionssitzungen statt. In den Abb.19 b - f sind die individuellen Aktivitätsverläufe der einzelnen Gruppenmitglieder dargestellt.

Sowohl in der Gruppen - als auch in den Einzeldarstellungen setzt sich der steile und kontinuierliche Aktivitätsanstieg der 15 rad Gruppe deutlich von den Aktivitätskurven der restlichen Versuchsgruppen ab. Dieser Unterschied in der Hebeldruckaktivität wird in der Teststufe FR 4 sogar doppelt so groß. Auch am Tag sind die Werte der 15 rad Gruppe in den ersten vier Lernstufen des FR - Tests relativ groß, verglichen mit der durchschnittlichen Aktivität der anderen Versuchsgruppen ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

Durchgehend geringer als bei den restlichen Dosierungsgruppen (15 -, 30 - und 60 rad) ist die Hebeldruckaktivität der 90 rad Gruppe in der Nacht. Bei den entsprechenden Werten der Tagsitzungen dagegen, läßt sich lediglich für die Lernstufe FR 4 eine deutliche Abweichung von den Werten der 15 - und 30 rad Gruppe erkennen.

Der individuelle Aktivitätsverlauf während der vier Nachtsitzungen (FR 2 - FR 8) scheint für alle Dosierungsgruppen einheitlicher zu sein, verglichen mit den

entsprechenden Verläufen der Tagsitzungen (siehe Abb.8). In der 15 rad Gruppe zeigen in der Nacht alle Gruppenmitglieder einen einheitlichen Aktivitätsanstieg. Bei den restlichen Versuchsgruppen streuen die Werte für die einzelnen Testsitzungen etwas mehr, die Tendenz des allgemeinen Aktivitätsanstiegs ist jedoch bei allen gut zu erkennen.

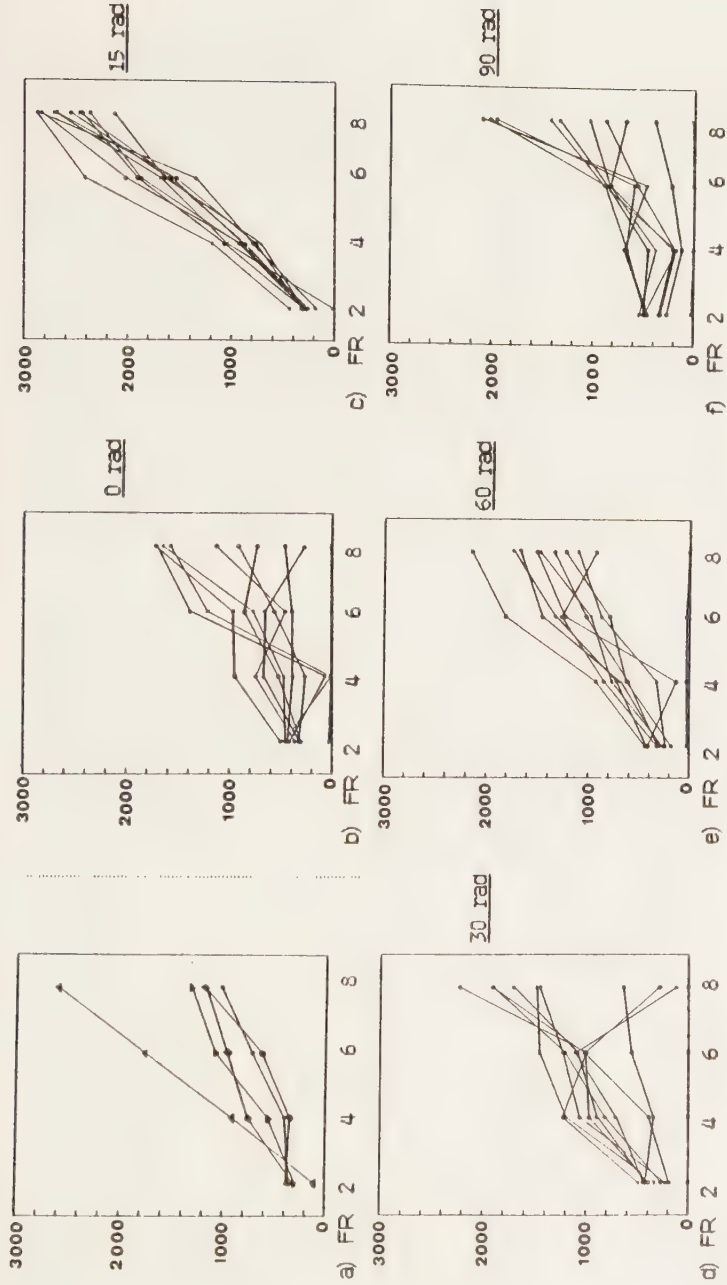


Abb. 12

a) Gruppendarstellung der Hebeldruckaktivität (FR - Lernleistung) des FR - Tests in der Nacht für die vier aufeinanderfolgenden Lernstufen (FR 2, FR 4, FR 6, FR 8). Als Maß für die FR - Leistung gilt die durchschnittliche Anzahl der Hebeldrücke während der Hebelphasen einer Versuchsitzung.

• = 0 rad ▲ = 15 rad ◆ = 30 rad ▼ = 60 rad ● = 90 rad

b-f) Darstellung der individuellen Lernleistung der einzelnen Gruppenmitglieder für den FR - Test in der Nacht für alle Bestrahlungsgruppen. Auf der Ordinate wird die Anzahl der Hebeldrücke in den Hebelphasen (H-Ph) angegeben.

3.9.2 Hell - Dunkel Diskriminierung

Eine weitere Möglichkeit, den Einfluß des Testzeitpunkts auf das Lernverhalten der Tiere zu verdeutlichen, bietet die Gegenüberstellung der Hell - Dunkel Diskriminierung in den Versuchssitzungen des FR - Tests in der Nacht und am Tag.

In Abb. 20 sind jeweils in einem Säulendiagramm für alle Versuchsgruppen die mittleren Werte der Hell - Dunkel Diskriminierung in den vier Lernstufen (FR 2, FR 4, FR 6, FR 8) in der Nacht beziehungsweise am Tag eingetragen. Die Diskriminationsleistung der Tagsitzungen des FR - Tests wurde bereits in Abb.16 nach Dosisgruppen geordnet dargestellt. Bei einem Vergleich der Tag - und der Nachtsitzungen muß wiederum berücksichtigt werden, daß die hellen und die dunklen Phasen in der Nacht alle dreißig Minuten abwechseln, am Tag dagegen alle fünf Minuten. Entsprechend der Beschreibung unter 3.7. geben in Abb. 20 die Werte auf der Ordinate jeweils den prozentualen Anteil der falschen Hebeldrücke in den Dunkelphasen einer Versuchssitzung an. Je niedriger die Säulen in einer Lernstufe sind, desto besser ist die durchschnittliche Diskriminationsleistung der Versuchsgruppe.

In Abb. 20 fällt auf, daß die Ergebnisse in der Nacht bei allen Dosisgruppen sehr gut sind. Die Fehlerquote der Diskriminationsleistung übersteigt in der Nacht bei keiner Gruppe einen Wert von 15 %. Am Tag dagegen werden zum Beispiel von der 15 rad Gruppe Werte von über 100 % erreicht. Obwohl die Diskriminationsleistung der Kontrolltiere am Tag deutlich besser ist als die der bestrahlten Tieren, gilt dies für die Nacht nicht. Insgesamt kann bei keiner der fünf Versuchsgruppen während der FR - Nachtsitzungen eine signifikante Abweichung bei der Hell - Dunkel Diskriminierung beobachtet werden.

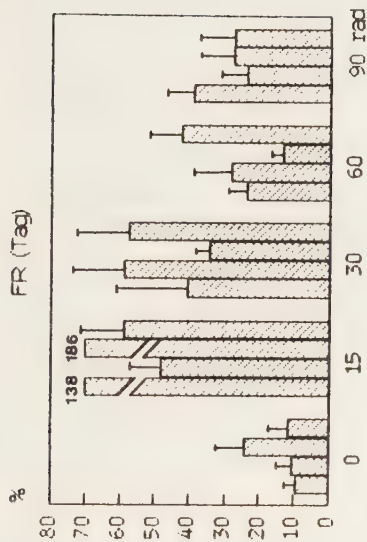
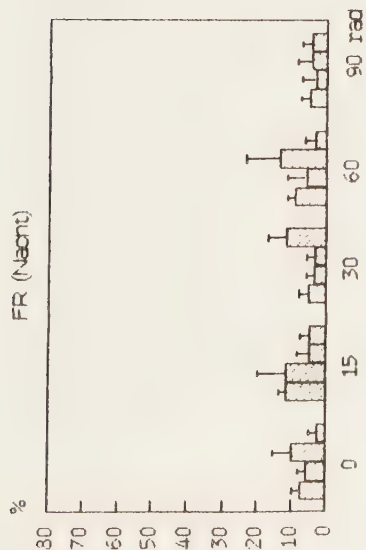


Abb.20

vergleichende Darstellung der durchschnittlichen Heil - Dunkel Diskriminierung für die Versuchssitzungen

des FR - Tests am Tag und des FR - Tests in der Nacht.

Die Höhe der Säulen ergibt sich aus den Durchschnittswerten der einzelnen Gruppen, die nach der Formel $\left(\frac{HDE}{HDI} \times 100 \right)$ berechnet wurden (siehe auch Abb.16).

Die Reihenfolge der Säulen entspricht dem Ablauf des FR Programms. Die Versuchsgruppen werden durch die Dosisangaben auf der Abszisse gekennzeichnet.

3.10. Histologische Untersuchungen

Zusätzliche Kontrolluntersuchungen des Gehirns wurden bei jeweils drei Tieren der Versuchsgruppen 0 -, 15 -, 30 -, 60 - und 90 rad durchgeführt.

Bei makroskopischer Betrachtung der Organe konnten insgesamt keine Veränderungen bemerkt werden.

Bei den histologischen Untersuchungen richtete sich das Interesse hauptsächlich auf den Durchmesser der Hirnrinde, auf die Ausdehnung der lateralen Ventrikel und auf die Ordnung der subependymalen Strukturen. Bei den Präparaten, die für diese Untersuchungen zur Verfügung standen konnten diesbezüglich keine auffälligen Befunde registriert werden. Die Gehirnschnitte der bestrahlten Tiere wiesen insgesamt also keine signifikanten Abweichungen auf.

4. DISKUSSION

Das Verhalten liefert als Ganzes betrachtet ein Abbild von der Fähigkeit eines Organismus, seine Umgebung zu bewältigen (Weiss, (78)).

Nach Timothy (71) sind Verhaltensabweichungen ganz allgemein ein Ausdruck für Veränderungen des Inneren Milieus, sie können also ebenso gut durch extrakraniale Einflüsse verursacht werden.

In der vorliegenden Versuchsanordnung waren die spezifischen Untersuchungen des Vorversuchs dazu geeignet, grobe Abweichungen der morphologischen und neurologischen Entwicklung der Tiere bereits vor Beginn der Verhaltenstests zu erkennen. Da sich die einzelnen Ergebnisse nicht signifikant voneinander unterschieden, konnte man davon ausgehen, daß alle Bestrahlungsgruppen unter annähernd gleichen Ausgangsbedingungen den Hauptversuch begonnen haben. Tatsächlich erreichten alle Gruppen in der ersten Testsitzung für ihre Verhaltensleistung relativ einheitliche Werte. Mit steigendem Schwierigkeitsgrad vergrößerten sich die Unterschiede im Leistungsverhalten der einzelnen Versuchsgruppen, wobei ein Funktionsdefizit jedoch nicht beobachtet werden konnte.

Mit Rücksicht auf die vielschichtige Zusammensetzung von Verhaltensmustern waren in der Versuchsanlage die Möglichkeiten enthalten, unterschiedliche Aspekte des operanten Verhaltens getrennt zu erfassen und auszuwerten. Dazu gehörte neben der direkten Erfassung der jeweiligen Testanforderung unter anderem die Aktivität, die Fähigkeit Pausen zu tolerieren oder die Fähigkeit zwischen den hellen und dunklen Phasen einer Testsitzung zu unterscheiden. Mit Hilfe der automatisierten Versuchsanordnung konnten alle Tiere auf einheitliche Weise an die Testbedingungen gewöhnt werden und waren zumindest während der einzelnen Sitzungen von der persönlichen Einstellung des Versuchsleiters, zum Beispiel in Form einer speziellen Erwartungshaltung, abgeschirmt. Die Auswertung der Daten erfolgte für alle Tiere nach festgelegten Kriterien ebenfalls über den Rechner, und war somit von einer individuellen Interpretation relativ unabhängig.

Neben der Bewertung der Endergebnisse konnte mit einem speziellen Auswerteprogramm auch die zeitliche Abfolge der einzelnen Hebeldrücke während

einer Versuchssitzung aufgeschlüsselt werden. Dabei wurden die Zeitintervalle zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hebeldrücken (IRIs) registriert und bestimmten Intervallklassen zugeordnet. Anhand des Verteilungsmusters der Intervallklassen während einzelner Testschritte konnten die Ergebnisse der verschiedenen Bestrahlungsgruppen miteinander verglichen werden. Für eine ausführliche Interpretation der Ergebnisse stehen jedoch bis jetzt kaum entsprechende Vergleichswerte aus anderen Versuchen zur Verfügung.

Ein Nachteil dieses apparativen Testaufbaus liegt darin, daß Einflüsse des äußeren oder inneren Milieus der Tiere (z.B. Klima, biologischer Rhythmus, Motivation) auf ihr Verhalten nicht gezielt kontrolliert werden können. Diese individuellen Variationsmöglichkeiten im Verhalten werden in der Darstellung der Einzelergebnisse angedeutet, nachdem für jedes Versuchstier die Anzahl der Hebeldrücke während einer Testsitzung getrennt registriert werden konnte. Vor allem im DRH - Test schwankten die Werte für die Lernleistung einzelner Tiere oft von einem Tag auf den nächsten zwischen 0 % und 80 %. Es kam dagegen recht selten vor, daß ein Gruppenmitglied während einer ganzen Testreihe keine oder kaum eine Leistung zeigte und so eventuell von der Ermittlung des Gruppendurchschnitts konsequent ausgeschlossen hätte werden können.

Zusammenfassend wird aus den Ergebnissen des Hauptversuchs deutlich, daß jedes Tier dazu in der Lage war, die Anforderungen der Testprogramme zu erfassen und seine Reaktionsweisen danach auszurichten. Die Empfindlichkeit dieser Methode, mit Hilfe des operanten Verhaltens Veränderungen der Lernleistung aufzudecken, zeigte sich bereits in früheren Arbeiten des Forschungs - und Entwicklungsvorhabens der Abteilung von Herrn DR. Bornhausen. Nach pränataler Behandlung mit Quecksilber (Müsch (55)) und anderen Schwermetallen (UBA - Bericht (10)) konnten mit dieser Testanordnung bei sehr niedrigen Dosen subtilere Veränderungen des Lernverhaltens beobachtet werden, als mit einfachen Verhaltensuntersuchungen wie dem "open field" Test, dem Labyrinthtest oder verschiedenen Motivitätsmessungen. Eine besonders deutliche Dosis - Wirkungsbeziehung ließ sich nach pränataler Thalliumbehandlung nachweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Lernverhalten von Tieren getestet, die am 13. Gestationstag mit den Dosen 0 -, 15 -, 30 -, 60 - und 90 rad bestrahlt wurden. Da

nach 125 rad kaum lebensfähige Nachkommen erhalten wurden, entsprach bei diesem Versuchsansatz eine Strahlendosis von 90 rad der oberen Grenze der Belastbarkeit. Die makroskopischen Kontrolluntersuchungen der mit 125 rad bestrahlten Feten ergaben keine auffälligen Veränderungen. Für weitere histologische Betrachtungen konnten diese Präparate nicht verwendet werden.

Bezüglich der neonatalen und postnatalen Mortalität wurden in der Literatur für den Dosisbereich über 100 rad recht unterschiedliche Ergebnisse erhalten. Nach dem UNSCEAR - Report (73) steigt die Mortalität nach einer Bestrahlung mit 110 rad am 13., 14. oder 15. Gestationstag im Vergleich zu Kontrolltieren um 6 %, nach einer Bestrahlung mit 150 rad bereits um 71 %. Bei Mullenix (56) ist zwar nach 125 rad am 13. Tag die Wurfgröße und das Geburtsgewicht vermindert, eine erhöhte Mortalitätsrate wurde jedoch nicht erwähnt. Weiteren Berichten zufolge konnten sogar Tiere aufgezogen und für Verhaltensuntersuchungen verwendet werden, die ab dem 13. Gestationstag mit Dosen bis zu 200 rad bestrahlt wurden (Falk, zit. in Werboff, (83); Cleave, (13); Klingberg, (45); Walker, (75); Furchtgott, (18)). Für einen gültigen Vergleich mit diesen Ergebnissen fehlen jedoch Angaben darüber, ob die Jungen eventuell von fremden Müttern aufgezogen wurden, da der Kannibalismus der eigenen Mütter oft bereits bei sehr leicht geschädigten Nachkommen eine weitere Aufzucht unmöglich macht. Über die Abhängigkeit der postnatalen Mortalität vom Bestrahlungszeitpunkt konnten in der Literatur keine einheitliche Aussagen gefunden werden.

Da sich die meisten Versuche im Zusammenhang mit Verhaltensabweichungen auf Strahlendosen über 100 rad beziehen, wurden in dieser Arbeit Dosiswerte gewählt, bei denen im allgemeinen keine äußerlich sichtbaren Wachstums- und Entwicklungsstörungen nachweisbar waren. Im Schrifttum war ebenfalls nach einer Bestrahlung am 13. Gestationstag mit Dosen unter 100 rad keine Erhöhung der Mortalität mehr beschrieben worden.

Bezüglich der Totgeburtenrate, der Wurfgröße, dem Wachstum und der weiteren Entwicklung der Versuchstiere bis zum Hauptversuch konnten keine signifikant strahlenabhängigen Abweichungen beobachtet werden. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der bestrahlten Versuchstiere war zwar im allgemeinen etwas vermindert, diese Unterschiede konnten jedoch bis zum Zeitpunkt des Absetzens

weltgehend ausgeglichen werden. Allein die Tiere der 60 rad Gruppe waren in ihrem Gewicht durchgehend etwas leichter, zeigten jedoch in der gesamten Entwicklung keine weiteren Auffälligkeiten.

Auch wenn in den Verhaltensuntersuchungen letztlich kein signifikanter Strahleneffekt deutlich wurde, traten bei den einzelnen Testprogrammen oft gruppenspezifische Besonderheiten auf, die an dieser Stelle noch einmal zusammengefaßt werden sollen.

Fixed Ratio (FR) - Test:

Das beste Gruppenverhalten und eine deutliche Verbesserung in der Akquisition zeigten die Tiere der 30 rad Gruppe. Bei einem Vergleich der Einzeldarstellungen waren in diesem Testprogramm die 15 - und die 30 rad Gruppe insgesamt etwas besser als die 60 - und die 90 rad Gruppe. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Differential Reinforcement of High rate (DRH) - Test:

Bei der Kontrollgruppe war zwar der Unterschied im Leistungsniveau von der Lernstufe DRH 2/1 bis zur Stufe 8/4 signifikant niedriger als bei den restlichen Bestrahlungsgruppen, in der Gesamtleistung des DRH - Tests bestätigte sich dieser Unterschied jedoch nicht. Bei der Darstellung der individuellen Lernleistung der Gruppenmitglieder kamen in der Kontrollgruppe und der 60 rad Gruppe insgesamt mehr Tiere mit guten Leistungsverläufen vor.

Differential Reinforcement of Low rate (DRL) - Test:

Wenn man die Gesamtleistung der DRL Lernstufe 1/4 und der drei Akquisitionssitzungen (1/4) betrachtet, sind die durchschnittlichen Werte der 60 rad Gruppe am besten. Die größte Einheitlichkeit der individuellen Leistungen wird dagegen von der 90 rad Gruppe erreicht.

Akquisitionsverhalten:

Im FR - Test zeigen alle Gruppen während der Akquisition einen Anstieg der Lernleistung, wobei die 15 - und 30 rad Gruppe in der letzten Akquisitionssitzung deutlich bessere Werte erreichten. Im DRH - Test konnte ebenfalls bei allen Bestrahlungsgruppen ein Anstieg der Leistung registriert werden, allein in der 90 rad Gruppe fiel der Wert in der letzten Sitzung ab. Im DRL - Test dagegen stiegen

nur in der 15 rad Gruppe die Werte für die Lernleistung während der Acquisition kontinuierlich an. Diese Ergebnisse sind möglicherweise ein Hinweis dafür, daß durch eine Verlängerung der Acquisition gruppenspezifische Leistungsverläufe eventuell deutlicher dargestellt werden könnten.

Hell - Dunkel Diskriminierung:

Neben der eigentlichen Aufgabenstellung der verschiedenen Testprogramme mußten die Versuchstiere zusätzlich in jeder Testsituation zwischen beleuchteten und unbeleuchteten Abschnitten unterscheiden. Diese Anforderung blieb für alle Versuchssitzungen konstant.

Eine annähernd kontinuierliche Verbesserung der Diskriminationsleistung über den Verlauf des gesamten Hauptversuchs konnte bei der 15 -, 30 - und 90 rad Gruppe beobachtet werden. Dabei waren die Ergebnisse der 90 rad Gruppe insgesamt recht gut, während die Diskriminationsleistung der 15 rad Gruppe sehr schlecht war, vor allem im FR - Test (am Tag). Bei der Hell - Dunkel Unterscheidung im FR - Test (am Tag) ist die Kontrollgruppe signifikant besser als die restlichen Versuchsgruppen.

Interresponse Intervals (IRIs):

Eine erweiterte Aufschlüsselung der Ergebnisse konnte mit der Darstellung der Intervalle zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hebeldrücken (IRIs) erreicht werden.

Für den FR - und den DRH - Test wurde der Lernerfolg durch eine Häufung der kurzen Intervallklassen deutlich, für den DRL - Test dagegen durch eine Häufung der längeren Intervallklassen. In der prozentualen Darstellungsform bedeutete ein Anstieg der Werte innerhalb eines Testprogramms eine Verbesserung der Lernleistung. Mit Hilfe der IRIs konnte beurteilt werden, inwieweit eine Versuchsgruppe, relativ unabhängig von ihrem Aktivitätsniveau, das Prinzip der Anforderungen verstanden hatte. Die 60 rad Gruppe zum Beispiel wies, verglichen mit der 15 rad Gruppe, bei der Lernstufe FR 2 einen signifikant höheren prozentualen Wert für alle IRIs unter 1,6 Sekunden auf, obwohl die durchschnittliche Lernleistung dieser beiden Gruppen für diese Versuchssitzung annähernd gleich war. Insgesamt zeigt die prozentuale Darstellung der IRIs nur für die Lernleistung der 60 rad Gruppe im DRL - Test (vor allem in der Lernstufe 1/4)

deutlich bessere Werte.

Tageszeitabhängigkeit des Verhaltens:

Mit Hilfe des FR - Tests und der Hell - Dunkel Diskriminierung sollte die Abhängigkeit der Verhaltensaüßerungen vom Testzeitpunkt untersucht werden. Beim FR - Test in der Nacht setzte sich die 15 rad Gruppe bezüglich der durchschnittlichen Lernleistung sehr deutlich von den restlichen Gruppen ab. Die 90 rad Gruppe ist dagegen in der Nacht durchgehend schlechter als die 15 -, 30 - und 60 rad Gruppe. Bei der Hell - Dunkel Diskriminierung in der Nacht waren dagegen alle Versuchsgruppen sehr gut. Bei einem Vergleich der Diskriminationsleistung am Tag und in der Nacht war der Unterschied bei der Kontrollgruppe am kleinsten. Aber auch bei der 60 - und 90 rad Gruppe unterschieden sich die entsprechenden Werte weniger als bei der 15 - und 30 rad Gruppe.

Weiterhin fiel auf, daß, verglichen mit den Tagsitzungen, die individuellen Leistungsverläufe bei allen Versuchsgruppen in der Nacht einheitlicher waren, und somit die Ergebnisse verschiedener Bestrahlungsgruppen besser miteinander verglichen werden konnten.

Es wäre eventuell von Vorteil, sich bei Verhaltensuntersuchungen konsequenter auf den natürlichen Rythmus der Tiere einzustellen.

Gewichtsveränderungen in der Zeit des Hauptversuchs:

Während der Verhaltenstests wurde bei allen Versuchsgruppen ein Gewichtsverlust registriert, der aber meist über das Wochenende wieder ausgeglichen werden konnte. Allein die Tiere der 90 rad Gruppe verloren im Verlauf des Hauptversuchs durchschnittlich etwa 20 g an Gewicht und waren verglichen mit den Kontrolltieren immer deutlich leichter.

Insgesamt standen jedoch Veränderungen des Körpergewichts in keinem direkten Verhältnis zur Lernleistung. Obwohl die Kontrolltiere bezüglich ihres Körpergewichts meistens an der oberen Grenze lagen, war ihre Leistung und somit die Anzahl der erhaltenen Futterpillen zum Teil niedriger als bei den restlichen Versuchsgruppen. Die Kontrolltiere ließen sich eventuell insgesamt von den Testanforderungen weniger beeinträchtigen. Ausserdem wäre es möglich, daß in dieser Gruppe die Motivation während einzelner Testsitzungen aufgrund des

relativ guten Ernährungszustandes etwas vermindert war.

Aktivitätsverlauf:

Die Aktivität der Versuchstiere kann als ein Teilaspekt ihrer Verhaltensleistung betrachtet werden. Eine direkte Korrelation zwischen Lernleistung und Aktivitätsniveau konnte jedoch nur im FR - Test registriert werden. Im DRH - Test dagegen war zum Beispiel eine gesteigerte Hebeldruckaktivität der 60 - und der 90 rad Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen mit einer relativ niedrigen Lernleistung verbunden. Im DRL - Test wiederum war die relativ niedrige Aktivität der 60 rad Gruppe mit einer Leistungssteigerung verbunden.

Im gesamten Hauptversuch zeigte die 60 rad Gruppe zwar meist eine relativ niedrige Hebeldruckaktivität, wick aber oft in ihrem Lernverhalten von den restlichen Gruppen nicht ab.

Es ist schwierig, festzulegen welche Entwicklungsphase des zentralen Nervensystems am besten dazu geeignet ist, Verhaltensdefizite aufzudecken. In der Verhaltensteratologie stellt man deshalb folgende Arbeitshypothese auf: die Phase der größten Empfindlichkeit für Mißbildungen entspricht der Phase der größten Empfindlichkeit für Verhaltensabweichungen. Dabei müssen jedoch zwei wesentliche Reaktionsmuster auf pränatale Bestrahlung unterschieden werden. Erstens, das Entstehen deutlich sichtbarer Mißbildungen, zweitens die Induktion struktureller Veränderungen auf zellulärer Ebene.

Den Hintergrund für eine kurze Zusammenfassung über die Entwicklung des Gehirns und dessen strahlensensible Phasen lieferten die ausführlichen Beschreibungen folgender Autoren: Cleave, (13); Hicks, (29); (30); (31); (32); (35); (36); Kilmeldorf, (44); Kreybig, (48); Kriegel, (49); (50); Mullenix, (56); Rugh, (61); (62); (63); (64); Russel, (65); Trautmann, (72); Wilson, (85);

Die Angaben über das Gestationsalters der verwendeten Versuchstiere beziehen sich in dieser Zusammenstellung hauptsächlich auf die Ratte. Bei einem Vergleich der einzelnen Literaturstellen muß berücksichtigt werden, daß die entsprechenden Entwicklungsphasen bei der Maus ein bis zwei Tage früher beginnen als bei der Ratte. Die Perioden der größten Empfindlichkeit liegen dabei auf Grund der

kürzeren Gestationszeit bei der Maus etwas dichter gedrängt (Kreybig, (48); UNSCEAR - Report, (73); Brent, (7)).

Das Maximum der Auftretenswahrscheinlichkeit deutlicher Gehirnmißbildungen liegt in der Hauptorganbildungsphase (HOBP) zwischen dem 8. und 12. Gestationstag und somit in der Ausbildungsperiode der Organanlagen des zentralen Nervensystems. In dieser Zeit können, vor allem durch Strahlendosen von 100 - bis 200 rad, folgende Veränderungen hervorgerufen werden: schwere Kopfmißbildungen, Exenzephalus, Anenzephalus, Exenzephalozelen, Hydrozephalus und Schäden des Hirnstamms. Die meisten Tiere mit diesen Schäden starben aber bis zur Geburt. Ergänzend zu den makroskopischen Veränderungen berichtet Wegner (77) über eine starke Verminderung der DNS - Syntheserate und der Mitoserate, Rugh (63) über funktionelle Abweichungen, die ab der zweiten Lebenswoche im EEG sichtbar waren. Für den Ausprägungs - und Schweregrad dieser Mißbildungen bestand eine deutliche Dosisabhängigkeit. Die Schäden, die direkt nach einer Bestrahlung mit Dosen unter 100 rad registriert werden konnten, waren zu großem Teil bis zur Geburt wieder ausgeglichen.

Ab dem 13. Gestationstag beginnt die Periode, in der das Vorderhirn und die Gehirnrinde am empfindlichsten auf eine Bestrahlung reagieren. In dieser Entwicklungsperiode betreffen strahleninduzierte Veränderungen vorwiegend den inneren architektonischen Aufbau des Organs. Von Kriegl (49) wurden sogar nach einer Dosis von 200 rad keine makroskopischen Mißbildungen mehr gesehen. Am häufigsten beschrieben wurden, vor allem für den 12. bis zum 15. Gestationstag, Mikrozephalus und Veränderungen der Hirnrinde. Letztere war insgesamt schmaler, die Dichte der Neuronen war vermindert, die Lücken wurden aber zum Teil durch eine kompensatorische Vermehrung der Glia aufgefüllt. Insgesamt entsprach jedoch das Verhältnis der einzelnen Schichten zueinander der Norm. Neben dem schmalen Kortex kamen ektopische Massen von Rindengewebe vor, von Hicks (29) ihrer Gestalt wegen als "Rosetten" bezeichnet, die nach der Geburt meist nicht mehr deutlich abgegrenzt werden konnten. Übrig blieb lediglich eine Unordnung der Rindenstruktur auf zellulärer Ebene. Außerdem konnten noch Veränderungen subkortikaler Strukturen registriert werden, meist in Form eines verkleinerten oder fehlenden corpus callosum.

Nach einer Bestrahlung ab dem 13. Gestationstag beobachtete Konermann (46) eine Abnahme der Dichte der Nisslsubstanz in den Nervenzellen, die jedoch bis zu einer Dosis von 50 rad innerhalb von 50 Tagen nach der Geburt wieder ausgeglichen werden konnte.

Nachdem am 16. und 17. Tag noch einmal eine starke Desorganisation des Kortex erzeugt werden kann, werden gegen Ende der Gestationszeit selbst bei hohen Dosen die Veränderungen deutlich geringer. Insgesamt muß man jedoch davon ausgehen, daß bis zur Geburt strahlenempfindliche Neuronen angetroffen werden können.

Die eben beschriebenen strukturellen Abweichungen des Gehirns wurden nach einmaliger Bestrahlung mit Dosen ab 100 rad beobachtet. Über die Wirkung niedriger Strahlendosen auf die Entwicklung des Gehirns ist dagegen weniger bekannt. Von Konermann (47) und Schmal (67) wurde ab 25 rad beziehungsweise 49 rad eine Abnahme des Gehirngewichts registriert. Von Hicks (34) wurde die Wirkung von 10 - bis 40 rad am 16., 17. Gestationstag untersucht. Bereits 10 - oder 20 rad induzieren in der Fetalperiode und in den ersten Lebenstagen regelmässige Veränderungen, die beim erwachsenen Tier zu Abweichungen der charakteristischen Zellstrukturen der Hirnrinde führen können.

Insgesamt können die Tiere, die ab dem 12. Gestationstag mit relativ hohen Dosen bestrahlt wurden, lebend geboren und eventuell für weitere Verhaltensuntersuchungen aufgezogen werden. Die speziellen Mißbildungsmuster der verschiedenen Entwicklungsstadien sind nach Hicks (36) ab einer bestimmten Dosishöhe regelmäßig reproduzierbar.

Für die Entstehung von Verhaltensabweichungen konnte dagegen noch keine vergleichbare phasenspezifische Abhängigkeit herausgefunden werden. Nach Timothy (71) liefern weder das klinische Bild noch morphologische Veränderungen des zentralen Nervensystems Anhaltspunkte für die Entstehung von Verhaltensabweichungen. Es ist sogar möglich, daß ein Versuchstier mit sichtbaren Veränderungen der Gehirnstruktur keinerlei Einschränkungen in seinen Reaktionsweisen zeigt. Als Beispiel dafür kann ein Versuch von Falk und Hicks (zit. in Werboff, (83)) angeführt werden, in dem die Tiere am 13., 15., 17. und 19. Tag mit

200 rad bestrahlt wurden. Obwohl nach histologischen Untersuchungen in der Struktur einzelner Gebiete der Hirnrinde, die unter anderem für visuelle Funktionen von Bedeutung sind, eine deutliche Unordnung registriert werden konnte, waren die Tiere in der optischen Diskriminierung nicht signifikant schlechter als die Kontrollen.

Ein Großteil der in der Literatur besprochenen Verhaltensuntersuchungen wurde nach einer Bestrahlung am 13. bis zum 19. Gestationstag durchgeführt. Am Anfang wurden in der Verhaltensteratologie vor allem Veränderungen der Aktivität, der Emotionalität und der Lokomotorik getestet. Bei einem Vergleich der zahlreichen Versuche aus der Literatur entspricht das einheitlichste Ergebnis einer strahleninduzierten Steigerung der Aktivität, die bereits ab einer Dosis von 50 rad signifikant war. Nach Mullenix (57) waren dabei die Verhaltensmuster der hyperaktiven Tiere annähernd gleich, unabhängig von der Art eines eventuell sichtbaren Schadens der Gehirnstruktur.

Emotionalität war nach pränataler Bestrahlung ebenfalls oft erhöht. Es ist aber sehr unklar, auf welche Weise dieser Verhaltensparameter annähernd standardisiert getestet werden könnte. Die Erfassung und die Bewertung der Ergebnisse hängt dabei jeweils zu sehr von der persönlichen Einstellung des Versuchstellers ab.

Die Ergebnisse dieser einfachen Verhaltensuntersuchungen werden in der zusammenfassenden Darstellung der Literaturangaben (siehe Tab.5) etwas genauer beschrieben. Die individuellen Variationsmöglichkeiten der Verhaltensmuster, die unterschiedlichen Bedingungen der Testsituationen und die zahlreichen Möglichkeiten der Auslegung erschweren jedoch einen Vergleich dieser Angaben.

Eine weitere Möglichkeit, Verhaltensabweichungen aufzudecken, boten die Labyrinthteste, in denen ein Versuchstier jeweils den schnellsten Weg durch ein Labyrinth finden mußte, um zu einer Futterquelle zu gelangen. Der Schwierigkeitsgrad der Testanforderungen konnte dabei variiert werden. Als Ergebnis wurde die für einen richtigen Durchlauf benötigte Zeit und die Anzahl der dabei gemachten Fehler registriert. Mit einem solchen Versuchsaufbau konnten Fowler (15) und Furchtgott (18) bei pränatal bestrahlten Tieren eine Verminderung

der Lernleistung beobachten, die in einem direkten Verhältnis zum Schwierigkeitsgrad der Testsituation stand.

Nach Werboff ((81); (82)) ist das Lernverhalten der Tiere im Labyrinth sowohl vom Bestrahlungszeitpunkt als auch von der Dosis abhängig. Bei einer Bestrahlung mit 100 rad am 15. und 20. Gestationstag waren die Tiere signifikant schlechter als die Kontrollen, nach einer Bestrahlung mit 100 -, 50 - und 25 rad am 5. und 10. Tag konnte dagegen kein Unterschied registriert werden. Nach 5 rad und 15 rad wurden bei allen Versuchsgruppen keine signifikanten Abweichungen beobachtet. Bei Kaplan (42) hatten 50 rad am 12. Tag ebenfalls keinen signifikanten Einfluß auf das Lernverhalten. Er berichtet dagegen, im Unterschied zu Werboff, über eine deutliche Veränderung des Labyrinthlernens nach einer Bestrahlung in der ersten Gestationswoche mit 25 -, 50 - oder 100 rad. Bei Strahlendosen ab 150 rad werden nach Kilmeldorf (44) in dieser Zeit keine Verhaltensabweichungen mehr registriert, da die durch diese hohen Dosen geschädigten Tiere bereits vor der Geburt resorbiert wurden.

Im Großen und Ganzen wurden ab dem 13. Gestationstag erst bei Strahlendosen von 100 rad und darüber signifikante Abweichungen im Labyrinthverhalten beobachtet.

Über Veränderungen des operanten Verhaltens nach pränataler Bestrahlung stehen aus der Literatur wenig Beispiele zur Verfügung. Eine eindeutige Verschlechterung der Hell - Dunkel Diskriminierung wurde von Graham (20) beschrieben, und zwar nach einer Bestrahlung mit 150 rad am 14. Tag. Von diesen Tieren konnte das Leistungsniveau von 80 % überhaupt nicht erreicht werden, im Gegensatz zur Kontrollgruppe und einer am 10. beziehungsweise am 18. Tag bestrahlten Versuchsgruppe. Bei Fowler (15) dagegen wurden nach 150 rad am 14. Tag zwar meßbare aber keine signifikanten Unterschiede in der Diskriminationsleistung beobachtet.

In einer Versuchsreihe von Sharp (zit. in Werboff, (83)) bestand das Testprogramm aus der Kombination eines FR - Tests (FR 10) und eines DRL - Tests. Am 16. Tag bestrahlte Versuchstiere waren signifikant schlechter als die Kontrolltiere, wobei die Werte der 25 rad Gruppe sogar schlechter waren als die der 100 rad Gruppe. Bei einer Steigerung der Anforderungen auf FR 100 konnte bei beiden Gruppen kein

Unterschied zu den Kontrollen registriert werden.

Mit Hilfe der klassischen Konditionierung zeigte Walker (75), daß eine pränatale Bestrahlung in erster Linie die Lerngeschwindigkeit beeinflusst. Ab einer Dosis von 100 rad am 15. Tag benötigten die Versuchstiere in der Akquisition deutlich mehr Testsitzungen, um das Leistungsniveau der Kontrolltiere zu erreichen. Auch Furchtgott und Brent (zit. in Werboff, (83)) vertreten die Ansicht, daß Veränderungen des Verhaltens neben der endgültigen Lernleistung vor allem den Verlauf der Akquisition betreffen.

Insgesamt lassen sich auch bei diesen komplexen Verhaltensuntersuchungen keine einheitlichen Dosis - Wirkungsbeziehungen nachweisen, vor allem für Strahldosen unter 100 rad.

In den in der Literatur besprochenen Versuchsansätzen des operanten Verhaltens wurden die Tiere durchschnittlich mit einem Alter von 80 - 120 Tagen getestet. Neben dem Zeitpunkt der pränatalen Bestrahlung hat der Zeitpunkt der Verhaltensuntersuchungen unter anderem ebenfalls einen bedeutenden Einfluß auf das Sichtbarwerden von Verhaltensabweichungen. In diesem Zusammenhang haben Brizzee et al. (8) pränatal bestrahlte Versuchstiere am 40., 90. und 140. Lebenstag auf ihre lokomotorischen Fähigkeiten hin untersucht. Ab einem Alter von 140 Tagen wiesen die Ergebnisse der bestrahlten Tiere keinen signifikanten Unterschied mehr zu den Werten der Kontrolltiere auf. Weitere altersabhängige Verhaltensabweichungen wurden von Kapiian (42) beschrieben. Er bestrahlte die Tiere am 12. Gestationstag mit 50 rad und untersuchte ihr Lernverhalten im Labyrinth. Im Alter von 100 Tagen wurde kein signifikanter Unterschied zu den Kontrolltieren sichtbar. Im Alter von 400 Tagen war die Leistung der bestrahlten Tiere jedoch deutlich schlechter. In einer wiederholten Testreihe im Alter von 650 Tagen, waren diese Unterschiede wieder ausgeglichen. Ein ähnliche Dynamik konnte Polntkovskii (zit. in Cleave, (13)) bei strukturellen Veränderungen der Hirnrinde nach einer Bestrahlung mit 200 rad am 12. Gestationstag beobachten. Bei einer Untersuchung am 14. Lebenstag war der Kortex, verglichen mit dem der Kontrolltiere, halb so dick. Im Alter von 30 - und 80 Tagen war kein Unterschied mehr zu sehen, am 450. Tag war die Hirnrinde jedoch wieder etwas schmaler.

In engem Zusammenhang mit dem Bestrahlungszeitpunkt, der Dosis und dem Testalter steht die Fähigkeit des betroffenen Gewebes, einen eventuell gesetzten Schaden wieder auszugleichen. Nach Hicks (36) verfügen vor allem die Anlagen des zentralen Nervensystems und der Retina über recht wirkungsvolle Reparaturmechanismen. Dies gilt sogar zum Teil für Schäden, die durch eine Bestrahlung von 200 rad induziert wurden. Mit zunehmendem Differenzierungsgrad der Gewebe, das heißt mit einem Fortschreiten der Entwicklung, verringert sich jedoch das Kompensationsvermögen. Bei der Ratte ist sind diese Reparaturmechanismen jedoch bis zum 13. Gestationstag noch deutlich ausgeprägt (Hicks, (35)).

Die Bedeutung dieser Regulationsfähigkeit ist nach Strahleneinflüssen in niedrigen Dosisbereichen von besonderem Interesse. Bei abnehmenden Dosen reicht die Fähigkeit der Wiederherstellung zum Teil soweit, daß bis zur Geburt selbst in der Feinstruktur des Gewebes keine Schäden mehr nachgewiesen werden können. Für eine gültige Aussage über solch ein "normales" Gehirn muß jedoch noch dessen funktionelle Unversehrtheit überprüft werden.

Von einigen Autoren wird neben der Reparaturfähigkeit noch die Möglichkeit einer Überkompensation diskutiert. Nach Untersuchungen von Konermann (46) trifft dies eher bei kleineren Strahlendosen zu. Es wurden zum Beispiel bei bestrahlten Mäusen weniger Skelettmißbildungen als in der Zufallsverteilung der Kontrollgruppe registriert, am 7. Gestationstag bis zu einer Dosis von 30 rad, am 10. Tag bis zu 100 rad. Henshaw (zit. in Werboff, (83)) äußerte in diesem Zusammenhang folgende Vermutung: als Folge einer sehr subtilen, strahleninduzierten Unordnung im Gehirn verändern eventuell nicht betroffene Strukturen die volumenmäßige Organisation des zentralen Nervensystems derart, daß es eine verbesserte Leistung hervorbringen kann.

In der vorliegenden Arbeit hatten die Tiere zu Beginn des Hauptversuchs ein durchschnittliches Alter von 130 bis 150 Tagen. In den einzelnen Versuchsgruppen (0 -, 15 -, 30 -, 60 -, 90 rad) konnten jedoch keine signifikanten Verhaltensabweichungen beschrieben werden.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die Kontrolltiere in keinem

Testprogramm im Vergleich zu den restlichen Bestrahlungsgruppen durch besondere Leistungen signifikant auffleien. Nur im DRH - Test zeigten in der Kontrollgruppe mehr Tiere eine besonders gute Leistung. Das eher schlechte Abschneiden dieser Gruppe ändert jedoch am Gesamtergebnis nichts. Weiterhin fiel keine der bestrahlten Versuchsgruppen durch eine besonders schlechte Gesamtleistung auf, bei bestimmten Testprogrammen waren einzelne Gruppen im Gegenteil sogar auffallend gut. Vor allem die Einheitlichkeit der individuellen Lernleistungen während des letzten Testprogramms (DRL), in dem die Anforderungen sehr komplex waren, zeigt die Funktionsfähigkeit der bestrahlten Tiere.

Als möglicherweise strahleninduzierte Veränderung fiel allein eine Verminderung des durchschnittlichen Körpergewichts der 90 rad Gruppe während der Verhaltenstests auf.

Nach den vorliegenden Daten früherer Arbeiten war bereits damit zu rechnen, daß eine Exposition mit diesen niedrigen Dosen nicht zu meßbaren Verhaltensstörungen führen würde. Auch eine weitere, eingehende Analyse der Befunde mit Hilfe des Rechners konnte keine Abweichungen im Vergleich zu den Kontrollen aufdecken. Insgesamt gilt, daß nach pränataler Bestrahlung in niedrigen Dosisbereichen Verhaltensabweichungen bei den erwachsenen Versuchstieren sehr schwer nachzuweisen sind.

Eine zusätzliche Schwierigkeit für die Verhaltensteratologie liegt darin, daß bis jetzt keine einheitlich standardisierten Testmethoden verwendet wurden und deshalb noch zu wenige relevante Daten aus vergleichbaren Untersuchungen zur Verfügung stehen. Weiterhin erschweren die individuellen Verhaltensstrukturen der Versuchstiere die Auswertung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Nach Timothy (71) kann die Antworthäufigkeit während eines Verhaltenstests durch die individuellen Reaktionsweisen der Versuchstiere sogar mehr beeinflusst werden, als durch das jeweilige Lernprogramm.

Diese Abweichungen innerhalb einer Bestrahlungsgruppe werden zusätzlich dadurch verstärkt, daß die Tiere meistens nicht alle zum gleichen Zeitpunkt einer Entwicklungsphase bestrahlt werden können. Bei einer relativ langen Paarungszeit

kann der Konzeptionszeitpunkt oft nur mit einer Genauigkeit von mehreren Stunden angegeben werden. Nach dem UNSCEAR - Report (73) dürfen die Angaben über den jeweiligen Gestationszeitpunkt nur mit einer Toleranz von einem Tag als geltend betrachtet werden. Nach Hicks (35) resultiert bereits aus der Zeitdifferenz der Befruchtung und der Implantation ein Altersunterschied innerhalb eines Wurfes. Nach Konermann (47) können in einem Wurf mißgebildete, deutlich unterentwickelte und dem äusseren Anschein nach normale Tiere nebeneinander vorkommen.

Bei einem Vergleich der Literaturangaben kommt noch hinzu, daß bei Ratten Unterschiede in der Strahlenempfindlichkeit verschiedener Stämme und Spezies bekannt sind (Hahn, (24)). Weiterhin ist es für die Entstehung von Verhaltensabweichungen von Bedeutung, zu welcher Tages - bzw. Jahreszeit die Tiere behandelt oder untersucht wurden. Diese zusätzlichen Parameter einschließlich der Haltungsbedingungen der Tiere während der Aufzucht beziehungsweise während der Verhaltensuntersuchungen werden in der Literatur bei einzelnen Versuchsbeschreibungen nicht ausführlich genug erwähnt. Manchmal fehlen sogar Angaben über die Festlegung des Gestationsbeginns.

Mit Hilfe der quantitativen Erfassung der Verhaltensleistung pränatal bestrahlter Tiere wurde in der vorliegenden Arbeit unter anderem eine standardisierte und reproduzierbare Testmethode der Verhaltensteratologie vorgestellt. In dieser Versuchsreihe konnten keine eindeutigen, strahlenspezifischen Verhaltensabweichungen beobachtet werden. Dies spricht dafür, daß durch Erholungs - und Reparaturmechanismen ein eventuell gesetzter Schaden bei Dosen unterhalb von 100 rad soweit ausgeglichen werden kann, daß im Erwachsenenalter keine Verhaltensabweichungen nachzuweisen sind. Die Befunde dieser Arbeit stehen auch in Einklang mit Beobachtungen an menschlichen Embryonen, bei denen in Nagasaki ebenfalls erst ab einer Strahlendosis von mehr als 100 rad Verhaltensstörungen beziehungsweise geistige Zurückgebliebenheit festgestellt werden konnten. Die Hiroshimadaten, denen wahrscheinlich eine höhere Neutronenaktivität zugrunde lag, weisen jedoch auf geistige Zurückgebliebenheit bereits nach niedrigeren Dosen hin.

Die Äußerungen des Verhaltens neben den einzelnen Testmethoden vor allem von

der Testzeit, der Bestrahlungszeit und der Strahlendosis abhängen, stehen für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet noch einige Variationsmöglichkeiten zur Verfügung. Es wäre sicherlich sinnvoll, nachzuweisen, ob nach Strahleneinflüssen zu späteren Zeitpunkten der Entwicklungsphase mit Reaktionen gerechnet werden muß.

Tab.5 Zusammenfassung der in der Literatur angeführten verhaltensuntersuchungen

Autor	Versuchstier	Gest.-Tag	Dosis (rad)	Test-Alter	Verhaltensuntersuchungen	Ergebnisse	path. Befunde
Falk zit. in Werboff, (1963 b)	Ratte	13. 15. 17. 19.	200		- hell - dunkel Diskriminierung - Unterscheiden von Mustern	gute Lernleistung kein sign. Unterschied	desorganisierte Hirnrinde
Fowler (1962)	Ratte	13. 14.	150	80 - 120 Tage	- Emotionalität - hell - dunkel Diskriminierung - Labyrinthtest (Hedo - Williams) - Fähigkeit der Verhaltensmodifikation	ab d. 3. Tag erhöht kein sign. Unterschied bei schweren Teststufen mehr Fehler als Ko. vermindert	Siehe Hicks (1966)
Furchtgott (1958 a)	Ratte	14. 16. 18. neonatal	50, 100, 200, 300	27. Tag	- Lokomotorik (balanzieren auf zwei Stäben)	alle Bestrahlungs- Gruppen sign. schlechter als Ko.	
			100, 200, 300	- "	- "	ab 100rad sign. schlechter	

Autor	Versuchstier	Gest.- Tag	Dosis (rad)	Test- Alter	Verhaltensuntersuchungen	Ergebnisse	path. Befunde
Furchtgott (1958 b)	Ratte	14. 16. 17. 18.	50, 100, 200, 300	24. Tag	- Aktivität (schiefe Ebene) - Aktivität (open - field) - Emotionalität	Hyperaktivität nach 100 - und 200 rad sign. Hyperaktivität bei 300 rad sign. (v.a. am 16. und 17. Tag) vermehrt (v.a. am 14. Tag)	
Furchtgott (1970)	Ratte (Wistar)	15.	100 200	90 - 120	Vermeidungsverhalten - passiv - aktiv - T-Labyrinth - Lashley III Labyrinth	nach 200 rad sign. besser als Ko. nach 100 rad kein sign. Unterschied " " Kein sign. Unterschied nach 200 rad sign. mehr Fehler als Ko.	
Graham (1959)	Ratte (Long Evans)	10. 14. 18.	150	150 - 180 Tage	- hell - dunkel Diskriminierung	am 14. Tag sign. schlechter als Ko.	
Kaplan (1962)	Ratte (Wistar)	3.	150	280 Tage 340 Tage	- akustische Diskriminierung (Skinner - Box) - akust. und optische Diskriminierung	kein sign. Unterschied zu Ko. Ko. etwas besser, aber nicht sign.	

Alter	Versuchstier	Gest-Tag	Dosis (mg)	Test-Alter	Verhaltensuntersuchungen	Ergebnisse	path. Befunde
Kaplan (1962)	Ratte (Wistar)	12.	50		Lashley III Labyrinth		
				100	- erstes Mal lernen	kein Unterschied zu den Ko.	
				400	- erstes Mal lernen	sign. schlechter als die Ko.	
				600	- Wiedererlernen	kein Unterschied zu den Ko.	
				Tage			
		2.		400	- erstes Mal lernen	alle Gruppen sign. schlechter	
		6.	25, 50,	600	- Wiedererlernen	"	
		8.	100				
		11.					
Kaplan (1963)	Ratte (Sprague Dawley)	4.		100	Lashley III Labyrinth		
		6.		Tage	- Anzahl der Irrtümer	am 6., 7., 12. Tag	
		7.	50		- benötigte Zeit	sign. erhöht	
		8.					
		9.					
Klingberg (1967)	Ratte	12.					
		18.	200	14	- Aktivität	sign. erhöht	allgemeine
		19.		90	- bedingter Fluchreflex	sign. Unterschied zu Ko. (am 6. Testtag ausgeglichen)	Wachstumsverminderung
				Tage			

Autor	Versuchstier	Test- Tag	Dosis (rad)	Test- Alter	Verhaltensuntersuchungen	Ergebnisse	path. Befunde
Mullenix (1965)	Ratte (Charles River)	13.	50	150 - 180 Tage	- Lokomotorik (Untersuchung der Gangmuster) - " - Paarungsverhalten - " - Aktivität - Reaktionsmuster - Explorationsverhalten	kein Unterschied zu den Ko.	bei allen Gruppen am 13. Tag hupfender Gang am 14., 15., 16. Tag unterschiedliche Schrittmuster vermindertes Körpergew., fehlendes corpus callosum
		14.	125			am 13. Tag	
		15.				am 13. Tag	
		16.				am 13. Tag	
						am 13. Tag	
Mullenix zit. in Hicks, (1978)	Ratte	13.	50		- Paarungsverhalten - " - Aktivität - Reaktionsmuster - Explorationsverhalten	kein sign. Unterschied	bei Männchen u. Weibchen sign. verändert am 14., 15. Tag leicht verändert
		14.				am 13. Tag	
		15.	125			bei Männchen u. Weibchen sign. verändert	
		16.				am 14., 15. Tag leicht verändert	
Mullenix (1976)	Ratte	13.	125	90 - 120 Tage	- Aktivität - Reaktionsmuster - Explorationsverhalten	sign. erhöht	Vermhaltensweisen sind weniger geordnet vermindert
		14.				Vermhaltensweisen sind weniger geordnet vermindert	
Walker (1970)	Ratte (Wistar)	15.	50		Klassische Konditionierung - Acquisition - Extinktion	nach 100 - u. 200 rad sign. verlangsamt	nach 200 rad verlangsamt
			100			nach 100 - u. 200 rad sign. verlangsamt	
			200			nach 200 rad verlangsamt	

Autor	Versuchstier	Gest.-Tag	Dosis (rad)	Test Alter	Verhaltensuntersuchungen	Ergebnisse	patr. Befunde
Werboff (1961)	Ratte (Sprague Dawley)	5,10, 15,20	25 50 100		Motorische Entwicklung - Stärke - Lokomotorik	ab 50 rad bei fast allen Gruppen vermindert (Max. nach 100 rad am 10,15.Tag)	
					- Reifezustand	ab 100 rad am 15. Tag vermindert	
Werboff (1962)	Ratte (Sprague Dawley)	5,10, 15,20	25 50 100	120 Tage	- Aktivität	nach 50 - u. 100 rad am 15,20. Tag erhöht am 5,10. Tag vermindert	
					- Emotionalität	am 20. Tag sign. vermindert	
					- Lashley III Labyrinth	am 5,10. Tag sign. besser als K0. am 15,20. Tag sign. schlechter (aber nur die weibchen)	
Werboff (1963)	Ratte (Sprague Dawley)	5,10, 15,20	5 15		- Aktivität - Emotionalität - Lashley III Labyrinth	kein sign. Unterschied	
Sharp zit. in Werboff, (1963 b)	Ratte	16.	25 100		operantes Konditionieren - FR (10) + DRL	Nach 100 - u. 25 rad langsamer als die K0 (25 rad noch langsamer als 100 rad)	
					- FR (100) + DRL	kein sign. Unterschied	

5. Zusammenfassung

Als Folge einer Strahleneinwirkung während der späten Embryonal- und frühen Fetalphase sind sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen Wachstumsstörungen, Mißbildungen und geistige Zurückgebliebenheit beobachtet worden. Die Strahlendosen, die solche Schäden verursachen können, liegen meistens in einem Bereich von 100 rad (1 Gy) und darüber. Die Anlagen des zentralen Nervensystems reagieren vor allem in dem Zeitraum vom 9. - 12. Gestationstag besonders empfindlich auf Bestrahlung. Aufgabe dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob bei Dosen unter 100 rad im Tierversuch an Ratten (Wistar) Abweichungen im Lernverhalten nachgewiesen werden können. Es stand eine geeignete Versuchsanordnung zur Verfügung, mit der das operante Verhalten der Tiere unabhängig vom persönlichen Einfluß des Experimentators in Skinner-Boxen getestet wurde. Dabei mußten von den Versuchstieren die Anforderungen verschiedener, standardisierter Lernprogramme (FR, DRH, DRL) mit jeweils ansteigendem Schwierigkeitsgrad erfaßt werden. Die Lernleistung während der einzelnen Testsitzungen wurde mit Hilfe eines geeigneten Steuerautomaten erfaßt und mit speziellen Rechnerprogrammen ausgewertet. Für diese Untersuchungen konnten jeweils zehn Testkäfige gleichzeitig verwendet werden.

Insgesamt wurden für diese Arbeit 50 Tiere verwendet, wobei jeweils 10 Tiere am 13. Gestationstag locker ionisierenden Strahlen mit den Dosen 15 -, 30 -, 60 -, 90 rad oder einer Schelbestrahlung ausgesetzt waren. Die höher strahlenexponierten Embryonen zeigten in ihrer anfänglichen postnatalen Entwicklung ein leicht vermindertes Wachstum, das bei der 60 rad Gruppe relativ ausgeprägt war. Zu Beginn der Verhaltensuntersuchungen war ein Unterschied bezüglich des durchschnittlichen Körpergewichts nur bei der 60 rad Gruppe sichtbar.

Die Testsitzungen zur Ermittlung von Verhaltensabweichungen wurden nach Abschluß der postnatalen Entwicklung (ab dem 130. bis 150. Lebenstag) durchgeführt. Bei den einzelnen Versuchssitzungen, die das Lernverhalten sowohl am Tag als auch in der Nacht überprüfen konnten, waren keine signifikanten dosisabhängigen Abweichungen nachweisbar.

Als einziges in dieser Hinsicht verwertbares Ergebnis zeigte sich, daß bei den

Versuchsgruppen, die pränatal höhere Strahlendosen erhalten hatten (60 - und 90 rad), im Verlauf der Versuchssitzungen eine Reduktion des durchschnittlichen Körpergewichts beobachtet werden konnte. Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, daß ein intrauterin gesetzter Schaden, der auch histologisch nachzuweisen ist, offenbar soweit repariert werden kann, daß sich im Erwachsenenalter ein normales Lern - und Verhaltensvermögen ergibt. Das entspricht auch den in dieser Arbeit erhobenen histologischen Befunden, die keine deutlichen Veränderungen der Gehirnstruktur aufweisen. Die Beobachtungen dieses Versuchs sind damit als ein Hinweis zu werten, daß selbst in einer relativ strahlensensiblen Entwicklungsphase für eine teratogene Wirkung der Strahlendosis Schwellenwerte bestehen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALDER, S., ZBINDEN, G.:
Methods for the evaluation of physical, neuromuscular and behavioral development in early postnatal life.
In.: Methods in Prenatal Toxicology.
ed. by Neubert, D., Merker, H.-J., Kwasigroch, T.E.
Georg Thieme, Stuttgart, pp. 175 - 185, (1977).
- 2) ALEXANDROVSKAYA, M.M.:
Histopathological characteristics of central nervous system changes in the late periods in white rats, irradiated during the period of embryogenesis.
In.: Effects of Ionizing Radiation on the functions of the higher Nervous System of Progeny.
ed. by Plonitkovskogo, I.A., United States Atomic Energy Commission (AEC),
pp. 178 - 190, (1961).
- 3) ANGERMEIER, W.F.:
Kontrolle des Verhaltens.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, (1976).
- 4) BAKER, H., LINDSEY, J.R., WEISBROTH, S.H.:
The laboratory rat. Vol. I: Biology and disease, New York, Acad. Press,
(1980).
- 5) BASIC, M., WEBER, D.:
Intrauterine Fruchtschädigung durch Röntgenstrahlen
Strahlentherapie, 99, pp. 628 - 634, (1956).
- 6) BECK, F.:
Model systems in teratology research.
In.: Developmental Toxicology.
ed. by Snell, K., Croom Helm, London, pp. 13 - 28, (1982).
- 7) BRENT, J.:
Radiation teratogenesis
Teratology, 21, pp. 281 - 298, (1980).
- 8) BRIZZEE, K.R., JACOBS, L.A., KHARETCHIKKO, X., SHARP, J.C.:
Quantitative histologic and behavioral studies on effects of fetal X - irradiation in developing cerebral cortex of white rat.
In.: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation, Acad. Press, Inc.,
New York, pp. 27 - 40, (1962).

- 9) BORNHAUSEN, M., et al.:
Effects of prenatal treatment with ionizing radiation and/or heavy metal compounds on the conditioned behavior of rats.
In: Developmental Effects of Prenatal Irradiation
ed. by Krieger, H., Schmah, W., Kistner, G., Stieve, F.E.,
Gustav Fischer, Stuttgart - New York, pp. 309 - 311, (1982).
- 10) BORNHAUSEN, M.:
Verändertes Lernverhalten bei Ratten nach pränataler Exposition mit Schwermetallverbindungen.
Forschungsbericht im Auftrag des Umweltbundesamtes (UBA), (1983).
- 11) BURT, G.S.:
Use of behavioral techniques in the assessment of environmental contaminants.
In: Behavioral Toxicology.
ed. by Weiss, B., Laties, V.G., Plenum Press, New York - London, pp. 241 - 264,
(1975).
- 12) CHAHOUD, I., Kwasigroch, T.E.:
Controlled breeding of laboratory animals.
In: Methods in Prenatal Toxicology.
ed. by Neubert, D., Merker, H.-J., Kwasigroch, T.E.
Georg Thieme, Stuttgart, pp. 196 - 200, (1977).
- 13) van Cleave, C.D.:
Irradiation and the Nervous System.
Rowman and Littlefield, Inc., New York, (1963).
- 14) FERSTER, C.B., SKINNER, B.F.:
Schedules of Reinforcements.
Appleton - Century - Crofts, Inc., New York, (1957).
- 15) FOWLER, H., HICKS, S.P., D'AMATO, C.J.:
Effects of fetal irradiation on behavior in the albino rat.
J. comp. phys. psych., 55, Baltimore, pp. 309 - 314, (1962).
- 16) FURCHTGOTT, E., ECHOLS, M.:
Locomotor coordination following pre - and neonatal X - irradiation.
J. comp. phys. psych., 51, Baltimore, pp. 292 - 294, (1958 a)
- 17) FURCHTGOTT, E., ECHOLS, M.:
Activity and emotionality in pre and neonatally X - irradiated rats.
J. comp. phys. psych., 51, Baltimore, pp. 541 - 545, (1958 b)

- 18) FURCHTGOTT, E., et al.:
Adversive conditioning in prenatally X - irradiated rats.
Physiology and Behavior, 5, Pergamon Press, pp. 571 - 576, (1970).
- 20) GRAHAM, T.M., MARKS, A., ERSHOFF, B.H.:
Effects of prenatal X - irradiation and discrimination learning in the rat.
Proc. soc. exp. Biol., 100, New York, pp. 78 - 83, (1959).
- 21) GRAUWILER, J., LEIST, K.H.:
A schedule for examination of postnatal development in rats.
in: *Methods in prenatal toxicology*.
ed. by Neubert, D., Merker, H.-J., Kwasigroch, T.E.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 166 - 174, (1977). 22) GULDEN, V.:
Versuchstiere und Versuchstechniken, Band 1: die Ratte. Basel, (1975).
- 23) HAGEMANN, E., SCHMIDT, G.:
Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung. Berlin, (1960).
- 24) HAHN, E.W., BIRRELL, J.D.:
Differences in the response of Long - Evans, Sprague - Dawley, Wistar, and Sherman rats to X - ray induced increase in litter size.
Laboratory animal care, 19, Baltimore, pp. 720 - 723, (1969).
- 25) HALL, E.J.:
Effects of radiation on the developing embryo.
in: *Radiology for the Radiologist*. Harper & Row, New York - London, pp. 231 - 239, (1973).
- 26) HAMMER - JAKOBSEN, E.:
Congenital malformations induced by radiation. (A brief survey of the Lit.).
Strahlentherapie, 116, pp. 152 - 157, (1961).
- 27) HEBB, D.O.:
Einführung in die moderne Psychologie.
Verlag Julius Beitz, Weinheim und Berlin, (1967).
- 28) HICKS, S.P.:
Developmental malformations produced by radiation.
Am. J. of Röntgenology, 64, pp. 272 - 293, (1953).
- 29) HICKS, S.P.:
The effects of ionizing radiation, certain hormones and radiomimetic drugs on developing nervous system.
J. cell. comp. phys., 43 /1, pp. 151 - 178, (1954).

- 30) HICKS, S.P.:
Radiation as an experimental tool in mammalian development neurology.
Physiological Reviews, Cambridge, 38 / 3, pp. 337 - 356, (1958).
- 31) HICKS, S.P., D'AMATO, C.J., LOWE, M.J.:
Development of the mammalian nervous system. Vol.1: Malformations of the
brain, especially the cerebral cortex, induced in rats by radiation.
J. of comp. Neurology, 113 / 3, pp. 459 - 481, (1959).
- 32) HICKS, S.P., D'AMATO, C.J.:
How to design and build abnormal brains using radiation during development.
In: Disorders of the Developing Nervous System.
ed. by Fields, W.S., Desmond, M.M., Charles C. Thomas, Springfield,
pp. 60 - 97, (1961).
- 33) HICKS, S.P., D'AMATO, C.J., FALK, J.L.:
New problems and opportunities in radiation of the developing nervous
system.
Am. nuclear Society, Michigan, (1962).
- 34) HICKS, S.P., D'AMATO, C.J.:
Effects of low levels of ionizing radiation on the developing cerebral cortex
of the rat.
Neurology, Minneapolis, 15, pp. 7 - 12, (1965).
- 35) HICKS, S.P., D'AMATO, C.J.:
Effects of ionizing radiation on mammalian development.
In: Advances in Teratology.
ed. by Woollum, D.H.M., Logos Press, London, pp. 195 - 250, (1966).
- 36) HICKS, S.P., D'AMATO, C.J.:
Effects of ionizing radiation on developing brain and behavior.
In: Studies on the Development of Behavior and the Nervous System.
ed. by Gilbert, G., 4, pp. 35 - 72, (1978).
- 37) HÖHNE, G.:
Strahlenbedingte Mißbildungen aus klinischer Sicht. - Beobachtungen am
Menschen - .
Strahlenschutz in Forschung und Praxis, 5, pp. 74 - 87, (1964).
- 38) HUTCHINGS, D.E.:
Behavioral Teratology: Embryopathic and behavioral effects of drugs during
pregnancy.
In: Studies on the Development of Behavior and the Nervous System.
ed. by Gilbert, G., 4, pp. 7 - 34, (1978).

- 39) JAKOBSEN, L.:
Low dose of X - Irradiation and teratogenesis, Diss. Munksgaard -
Kopenhagen, (1968).
- 40) JENSH, R.P.:
Development of a practical pre - and postnatal teratologic procedure for
screening suspect agents.
ed. by Institut für Anthropologie und Humangenetik, Universität Heidelberg,
(1979).
- 41) JUNG, S.:
Grundlage für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere.
Gustav Fischer, Stuttgart, (1962).
- 42) KAPLAN, S.J.:
Behavioral manifestations of the deleterious effects of prenatal X -
Irradiation.
In: Effects of Ionizing radiation on the nervous system. IAEA, Vienna, pp.
225 - 243, (1962). 43) KAPLAN, S.J., RUGH, R.:
The behaviour of 100 day old male rats resulting from fetal X - Irradiation.
Atompraxis, pp. 11 - 16, (1963).
- 44) KIMELDORF, D.J., HUNT, E.L., WHITW, R.K.:
Ionizing Radiation: neural function and behavior.
Academic Press, New York, (1965).
- 45) KLINGBERG, F., PICKENHAIN, L., NEUMEISTER, K.:
Untersuchung über den Einfluß einer einmaligen intrauterinen
Röntgenbestrahlung auf die postnatale Entwicklung.
Acta. bloi. med. germania., 19, pp. 503 - 518, (1967).
- 46) KONERMANN, G., SCHWALD, J.:
The formation of tigroid substance during postnatal maturation of the brain
of mice after pre - and perinatal X - Irradiation.
Radiat. Environ. Biophysics, 18, pp. 197 - 200, (1980).
- 47) KONERMANN, G.:
Consequences of prenatal radiation Exposure on perinatal and postnatal
development: morphological, biochemical and histochemical aspects.
In: Developmental Effects of Prenatal Irradiation.
ed. by Krieger, H., Schmal, W., Kistner, G., Stieve, F.E.,
Gustav Fischer, Stuttgart - New York, pp. 237 - 250, (1982).
- 48) KREYBIG, TH.:
Entstehung von Mißbildungen aus äußeren und inneren Ursachen.
Urban und Schwarzenberg, München, (1975).

- 49) KRIEDEL, H., LANGENDORFF, H., SHIBATA, K.:
Die Beeinflussung der Embryonalentwicklung bei der Maus nach einer Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie, 119, pp. 349 - 370, (1962).
- 50) KRIEDEL, H.:
Embryonalschäden durch Strahlenbelastung mit kleinen Dosen.
Strahlenschutz In Forschung und Praxis, 5, pp. 105 - 115, (1964).
- 51) KRIEDEL, H., SCHMAHL, W., KISTNER, G., STIEVE, F.E.:
Developmental Effects of Prenatal Irradiation.
Gustav Fischer, Stuttgart - New York, (1982).
- 52) LEVINSON, B., ZIEGLER,.:
The effects of neonatal irradiation upon learning in the rat.
J. comp. phys. psych., 52, Baltimore, pp. 53 - 55, (1959).
- 53) MATTHES, R. et al.:
Steuerung und Analyse von Verhaltenstests zur quantitativen Erfassung von Entwicklungsschäden mit Hilfe der Mikroelektronik.
In.: Developmental Effects of Prenatal Irradiation.
ed. by Kriedel, H., Schmah, W., Kistner, G., Stieve, F.E.
Gustav Fischer, Stuttgart - New York, pp. 313 - 315, (1982).
- 54) MOLE, R.H.:
Consequences of prenatal radiation exposure for postnatal development.
In.: Developmental Effects of Prenatal Irradiation.
ed. by Kriedel, H., Schmah, W., Kistner, G., Stieve, F.E.
Gustav Fischer, Stuttgart - New York, pp. 127 - 144, (1982).
- 55) MÜSCH, H.:
Änderungen des Lernverhaltens adulter Ratten als Folge pränataler Applikation von niedrigen Dosen Methylquecksilberchlorid.
Dissertation der Fakultät für Biologie, LMU, München, (1980).
- 56) MULLENIX, P., NORTON, S., CULVER, B.:
Locomotor damage in rats after X - irradiation in utero.
Experimental Neurology, 48, pp. 310 - 324, (1975).
- 57) MULLENIX, P., NORTON, S.:
Comparison of the structure of hyperactive behavior in rats after brain damage from X - irradiation, carbon monoxide, and pallidal lesions.
Brain Research, 116, pp. 49 - 67, (1976).

- 58) MURAKAMI, U.,
Effects of X - Irradiation on the central nervous system of mice embryos.
Proc. of the 5th International Congress of Neuropath., Zürich, Excerpta
Medica Int. congress series, pp. 747 - 752, (1965).
- 59) NCTR / FDA STUDIE:
Interlaboratory comparison of standardized methods in a behavioral
teratology protocol. (1980).
- 60) NCRP - REPORT
Chapter 7. Effects of prenatal irradiation on growth and development.
In.: Influence of Dose and its distribution in Time on dose - response
relationship for low - level radiations.
National Council on Radiation Protection, Washington, 64, pp. 91 - 94, (1980).
- 61) RUGH, R., GRUPP, E.:
X - Irradiation exencephaly.
Am. J. of Roentgen., 81, pp. 1026 - 1052, (1959).
- 62) RUGH, R.:
The Impact of Ionizing radiation on the embryo and fetus.
4. Annual Meeting of the Am. Radium Society, New York, pp. 182 - 190, (1962).
- 63) RUGH, R., CAVENESS, W.F., DUHAMEL, L., SCHWARZ, G.S.:
Structural and functional changes in the postnatal mammalian brain resulting
from X - Irradiation of the embryo.
Military Medicine, 128, pp. 392 - 408, (1963 a).
- 64) RUGH, R.:
Ionizing radiation and the mammalian embryo.
Acta Radiologica, 1/2, pp. 101 - 113, (1963 b).
- 65) RUSSEL, L.B., RUSSEL, W.L.:
An analysis of the changing radiation response of the developing mouse
embryo.
J. of cell. comp. phys., 43, pp. 103 - (1954).
- 66) SANGER, D.J.:
The role of operant behavior in the pharmacology Laboratory.
In.: Quantification of steady - state operant behavior.
ed. by Bradshaw, C.M., Scabadi, E., Lowe, C.F.
Elsevier / North Holland Biomedical Press, pp. 233 - 247, (1981).

- 67) SCHMAHL, W.:
Peri- und postnatale pathologische Veränderungen der Maus nach pränataler Röntgenbestrahlung.
In.: *Developmental Effects of Prenatal Irradiation*.
ed. by Krieger, H., Schmahl, W., Kistner, G., Stieve, F.E.
Gustav Fischer, Stuttgart - New York, pp. 195 - 201, (1982).
- 68) STIEVE, F.E.:
Strahlenbedingte teratogene Wirkungen und Schwangerschaftsabbruch.
Röntgen Blätter, 29, pp. 465 - 482, (1976).
- 69) SZABO, K.T. et al.:
Predictability of pregnancy from various signs of mating in mice and rats.
Laboratory animal care, 19, pp. 822 - 825, Baltimore, (1969).
- 70) TESH, J.M.:
An approach to the assessment of postnatal development in laboratory animals.
In.: *Methods in Prenatal Toxicology*.
ed. by Neubert, D., Merker, H.-J., Kwasigroch, T.E.
Georg Thieme, Stuttgart, pp. 186 - 195, (1977).
- 71) TIMOTHY, O.T., BASIL, K.J.L.:
Utilities and limitations of behavioral techniques in industrial toxicology.
In.: *Behavioral Toxicology*. ed. by Weiss, B., Laties, V.G.,
Plenum Press, New York and London, pp. 265 - 289, (1975).
- 72) TRAUTMANN, J.:
Schäden des Mäuseembryo und fetus sowie der ersten Nachfolgenerationen durch sublethale Strahlendosen.
Strahlenschutz in Forschung und Praxis, 5, pp. 99 - 103, (1964).
- 73) UNSCEAR - REPORT
(United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation).
New York, (1977).
- 74) VORHEES, C.V., BUTCHER, R.E.:
Behavioral teratogenicity.
In.: *Developmental Toxicology*.
ed. by Snell, K., Croom Helm, London, (1982).
- 75) WALKER, S., FURCHTGOTT, E.:
Effects of prenatal X - Irradiation on the acquisition, extinction of a classically conditioned response.
Radiation Research, New York, 42, pp. 120 - 128, (1970).

- 76) WEBER, L., SCHMAHL, W., KRIEGER, H.:
Enzymatic method for the sensitive demonstration of postnatal effects
caused by prenatal X - Irradiation in mouse brain.
In.: Developmental Effects of Prenatal Irradiation.
ed. by Krieger, H., Schmah, W., Kistner, G., Stieve, F.E.
Gustav Fischer, Stuttgart - New York, pp. 233 - 250, (1982).
- 77) WEGNER, G.:
Zum Entstehungsmechanismus strahleninduzierter Gehirnmißbildungen bei
der Ratte.
Strahlentherapie, 138, pp. (1969).
- 78) WEISS, B., LATIES, V.G.:
Behavioral Toxicology. Plenum Press, New York and London, (1975).
- 79) WEISS, B.:
Microproperties of operant behavior as aspect of toxicity.
In.: Quantification of Steady - State Operant Behavior.
ed. by Bradshaw, C.M., Szabadi, E., Lowe, C.F.
Elsevier / North Holland Biomedical Press, pp. 249 - 265, (1981).
- 80) WERBOFF, J., GODMANN, I., HAVLENA, J., SIKOV, M.R.:
Effects of prenatal X - Irradiation on motor performance in the rat.
Am. J. of physiology, 201, pp. 703 - 706, (1961).
- 81) WERBOFF, J., Havlena, J., SIKOV, M.R.:
Effects of prenatal X - Irradiation on activity, emotionality and maze
learning ability in the rat.
Radiation Research, New York, 16, pp. 441 - 452, (1962).
- 82) WERBOFF, J.:
Behavioral effects of small doses of acute X - Irradiation administered
prenatally.
Atompraxis, 9, pp. 103 - 105, (1963 a).
- 83) WERBOFF, J.:
Prenatal Irradiation effects on CNS development and postnatal behavior.
Conference Proceedings: the Jackson lab. Bar Harbor, Maine, (1963 b).
- 84) WILSON, J.G., JORDAN, H.C.H., BRENT, R.:
Effects of Irradiation on embryonic development.
Am. J. of Anatomy, 92/93, pp. 153 - 176, (1953).
- 85) WILSON, J.G.:
Differentiation and the reaction of rat embryos to radiation.
J. of cell. comp. Phys., 43, Baltimore, pp. 11 - 37, (1954).

- 86) WILSON, J.G.:
Environment and Birth Defects. New York, Akademik Press, (1973).

Die vorliegende Arbeit wurde von Dezember 1982 bis März 1984 in der Abteilung für Strahlenbiologie der Gesellschaft für Strahlen - und Umweltforschung (GSF), München - Neuherberg, durchgeführt.

Mein Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Dr. U. Hagen, Leiter der Abteilung für Strahlenbiologie der GSF München, für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

Herrn Prof. Dr. F. E. Stieve, Institut für Strahlenschutz der GSF München, für die Übernahme und Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. J. Lissner, Direktor der radiologischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Großhadern der Universität München, für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. M. Bornhausen, Abteilung für Strahlenbiologie der GSF München, der durch seine hilfreiche Zusammenarbeit, verbunden mit wertvollen Ratschlägen, Anregungen und Diskussionen, und durch seine persönliche Anteilnahme sehr zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Herrn Prof. Dr. H. J. Kümper, Frauenklinik im Klinikum Großhadern der Universität München, für die Vermittlung dieser Arbeit.

Herrn Dr. W. Schmahl, Abteilung für Nuklearbiologie der GSF München, für seine wertvolle Hilfe bei der Auswertung der histologischen Untersuchungen.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Strahlenbiologie der GSF München, Frau B. Semder und M. Zengerle, für ihre freundschaftliche und tatkräftige Unterstützung.

LEBENS LAUF

Marlon Oberwallner

geboren am

11. 03. 1958 , In München

Vater

Alfons Oberwallner, Dr. rer. nat.

Mutter

Rita Oberwallner, geb. Dorsch, Dr. rer. nat.

Staatsangehörigkeit

deutsch

Volksschule

1964 - 1968, In München

Gymnasium

1968 - 1977

Thomas - Mann - Gymn., München

Abitur

1977

Fachausbildung

1978 , Beginn des Medizinstudiums an der

Ludwig - Maximilian Universität, München

